



Universidade Federal de Santa Catarina Centro de Ciências da Saúde -
Departamento de Saúde Pública Programa de Pós-Graduação em Saúde
Coletiva

Ilse Lisiane Viertel Vieira

**IMPACTO DA VACINA CONJUGADA CONTRA
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE NA MORBIMORTALIDADE
E NOS CUSTOS HOSPITALARES EM CRIANÇAS MENORES
DE CINCO ANOS NO ESTADO DE SANTA CATARINA.**

Florianópolis
2016

Ilse Lisiane Viertel Vieira

**IMPACTO DA VACINA CONJUGADA CONTRA
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE NA MORBIMORTALIDADE
E NOS CUSTOS HOSPITALARES EM CRIANÇAS MENORES
DE CINCO ANOS NO ESTADO DE SANTA CATARINA.**

Tese de Doutorado submetida ao
programa de Pós-Graduação em Saúde
Coletiva da Universidade Federal de
Santa Catarina para obtenção do grau
de Doutor em Saúde Coletiva.

Orientador: Prof. Dr. Emil Kupek

Florianópolis
2016

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Viertel Vieira, Ilse Lisiane

Impacto da vacina conjugada contra *Streptococcus pneumoniae* na morbimortalidade e nos custos hospitalares em crianças menores de cinco anos no estado de Santa Catarina. / Ilse Lisiane Viertel Vieira ; orientador, Emil Kupek - Florianópolis, SC, 2016.
192 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva.

Inclui referências

1. Saúde Coletiva. 2. PCV10. 3. Pneumonia. 4. Mortalidade Infantil. I. Kupek, Emil. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. III. Título.

Dedico esta tese à minha família.

AGRADECIMENTOS

Ao completar esta importante etapa dos meus estudos, vejo a concretização de um sonho, e agradeço a todos por esta oportunidade.

Esta tese não teria sido possível sem o auxílio de muitas pessoas. De modo especial agradeço aos meus pais Liomar Dionis Viertel e Nair Schamalz Viertel pelo incentivo e apoio em todos os momentos. Ao meu companheiro, José Carlos, pelo seu apoio incondicional, dividindo comigo todos os momentos, principalmente por me ensinar que é preciso persistir e acreditar no futuro. Aos meus filhos Luísa e João Pedro, pelas lições de vida, carinho e apoio que sempre recebi nesta caminhada, amo vocês.

Aos meus avós e irmãs que me ensinam a ter paciência e a enfrentar cada novo dia com alegria e esperança.

Gostaria de agradecer muito ao Professor Dr. Emil Kupek pela atenção e orientação constante na elaboração do projeto, análise, interpretação dos dados e redação dos artigos. Aos meus amigos e a todos os professores e colegas do Departamento de Saúde Coletiva da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) pelo conhecimento compartilhado nestes anos de estudo. Em particular aos Professores Dra. Mariangela Pimentel Pincelli e Dr. Fúlvio Borges Nedel pelas contribuições no momento da qualificação.

"Age de modo que consideres a humanidade tanto
na tua pessoa quanto na de qualquer outro, e
sempre como objetivo, nunca como simples meio"
(Immanuel Kant, 1785)

RESUMO

O objetivo desta tese é avaliar o impacto da vacina pneumocócica PCV10 (com os sorotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) na redução da taxa de internação e na taxa de mortalidade por pneumonia em crianças menores de cinco anos, em Santa Catarina, Brasil, considerando os quatro anos antes versus quatro anos após a introdução da vacina em 2010. Estudo ecológico, realizado com dados secundários dos Sistemas de Informações do SUS e do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística entre 2006-2014. Foram avaliadas as taxas de mortalidade e de internação hospitalar por pneumonia, relacionadas ao número de leitos, acesso a atenção básica, IDH e cobertura vacinal. Foi estimada a redução das internações e mortalidade em menores de 5 anos através da regressão multivariada de Poisson e o custo da vacina no estado. Os dados foram agrupados por município de residência e macrorregião. Esta pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) em março de 2014. No estado a taxa média de mortalidade por pneumonia em menores de cinco anos no período 2006-2009 versus 2011-2014 variou de 9,10 para 7,59 por cem mil habitantes, uma redução de 16,59%. Com relação às internações por pneumonia, na comparação entre o período anterior com o período posterior ao uso da vacina, a variação da taxa de internação por pneumonia em menores de um ano foi de 49,76% para 38,19%, uma redução de 23,25% e de 14,14% para 12,96%, uma redução de 8,35% em crianças de 1 a 4 anos em todo o estado. Sendo que a diferença percentual da taxa de internação por pneumonia em menores de 1 ano, variou de -44,10% na região Oeste a -1,35% no Planalto Serrano e entre as crianças de 1 a 4 anos de -37,05% no Planalto Norte a 16,88% no Planalto Serrano. A tendência temporal de redução da razão de taxas de internações por pneumonia ao longo dos nove anos é significativa nos menores de um ano para todas as regiões com exceção do Planalto Serrano. Com a introdução da vacina o custo médio avaliado com as internações por pneumonia e a PCV10 foi de R\$ 151,89 por criança menor de cinco anos. As coberturas vacinais com a PCV10, apesar de heterogêneas entre os municípios, são de aproximadamente 95% nos anos de 2011 a 2014 e inferiores a 60% no ano da sua implantação (2010), ano esse em que apenas 3,41% dos municípios alcançaram coberturas de 95% ou mais. Foi possível identificar também que um aumento de 10% nas coberturas vacinais permite uma redução de 3% na razão das taxas de internação por pneumonia. Portanto, observou-se uma redução significativa da taxa de

mortalidade e internação por pneumonia em menores de um ano, sugerindo a efetividade da vacina, nos cinco anos após a inclusão da PCV10 no calendário vacinal do Programa Nacional de Imunização, em Santa Catarina, Brasil.

Palavras-chave: Vacinas Pneumocócicas. Pneumonia. Mortalidade Infantil. Hospitalização. Custos.

ABSTRACT

The objective of this study is evaluate the impact of pneumococcal vaccine PCV10 (serotypes 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) in reducing hospitalization rates and mortalidade rate for pneumonia in children under five years in Santa Catarina, Brazil, considering the four years prior versus four years after the vaccine introduction in 2010. Ecological study with secondary data from information systems of SUS and the Brazilian Institute of Geography and Statistics in 2006 to 2014. This study evaluated mortality rates and hospitalization for pneumonia, related the number of beds, access to primary care, HDI and immunization coverage. Estimated the reduction in hospitalizations and mortality in children under 5 years by multivariate Poisson regression and cost of the vaccine; using data from Municipality of residence and macro-region. The Ethics Committee in Research of the Federal University of Santa Catarina (UFSC) approved this study in March 2014. The rate of mortality from pneumonia in children under five years in the period 2006-2009 versus 2011-2014 decreased from 9.10 to 7.59‰, reduction of 16.59%. With regard to hospitalizations for pneumonia, in the comparison between the previous period and the period after the vaccine use, the variation in hospitalization rate for pneumonia in children under one year was 49.76‰, to 38.19‰, one reduction of 23.25% and from 14.14‰ to 12.96‰, a reduction of 8.35% in children of 1 to 4 years. The difference in hospitalization rate for pneumonia in children under 1 year of age ranged from -44.10% in the Oeste to -1.35% in the Planalto Serrano, and among children aged 1 to 4 years -37, 05% in the Planalto Norte to 16.88% in the Planalto Serrano. Time trend of reduction rates ratio of hospitalizations for pneumonia over the nine years is significant under one year for all regions except the Planalto Serrano. With the introduction of the vaccine the average estimated cost of hospitalization for pneumonia and PCV10 was R\$ 151.89 per child under five years. Vaccination coverage with PCV10, although heterogeneous among municipalities are approximately 95% in the years 2011-2014 and below 60% in the year of the implementation (2010), this year, only 3.41% municipalities reached 95% coverage or more. It was determined that an increase of 10% in vaccination coverage allows a 3% reduction in the rates ratio of pneumonia hospitalization. Therefore, there was a significant reduction in mortality and hospitalization for pneumonia in children under one year, suggesting the effectiveness of the vaccine in the five years after

the inclusion of PCV10 in the immunization schedule of the National Immunization Program in Santa Catarina, Brazil.

Keywords: Pneumococcal Vaccines. Pneumonia. Child Mortality. Hospitalization. Costs.

APRESENTAÇÃO

Esta tese, submetida ao programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal de Santa Catarina está organizada em três partes. Na primeira parte são apresentadas a introdução, justificativa, revisão de literatura, objetivos e método. Na segunda parte os dois artigos e na terceira parte então as conclusões, considerações finais e referências bibliográficas. O primeiro artigo apresenta “O impacto da vacina pneumocócica PCV10 na redução das internações hospitalares por pneumonia em crianças menores de cinco anos em Santa Catarina”. Esse artigo tem como objetivo descrever o impacto da PCV10 na variação das internações hospitalares por pneumonia em crianças menores de cinco anos no estado de Santa Catarina, nos quatro anos anteriores (2006 a 2009) e cinco anos posteriores (2010 a 2014) a implantação da vacina conjugada contra *Streptococcus pneumoniae* (PCV10), nas macrorregiões do estado. O segundo artigo descreve “O Impacto da PCV10 na redução dos custos com as internações hospitalares e mortalidade por pneumonia em menores de cinco anos no estado de Santa Catarina”. Esse tem como objetivo descrever o custo e o impacto da implantação da PCV10 na redução da internação hospitalar e mortalidade por pneumonia em menores de cinco anos no estado de Santa Catarina

Os artigos devem ser encaminhados para submissão no periódico Cadernos de Saúde Pública (Qualis A2 para a área de Saúde Coletiva, segundo a CAPES).

LISTA DE FIGURAS

	Página
Parte I	
Figura 1 – Apresentação das etapas da revisão bibliográfica.	35
Figura 2 - Estimativas da taxa de mortalidade em menores de 5 anos no mundo, por 1.000 nascidos vivos, 2012.	39
Figura 3 - Número de óbitos em crianças menores de 5 anos no mundo (milhões), 1990-2012.	40
Figura 4 - Número de óbitos em crianças menores de 5 anos, 1990-2012 e projeção do número de óbitos 2013-2028.	41
Figura 5 - Taxa de mortalidade infantil por mil nascidos vivos – Brasil, 2000 a 2015.	42
Figura 6 - Distribuição global das causas específicas de mortalidade em crianças menores de 5 anos no mundo, 2008.	44
Figura 7 - Cobertura vacina (%) VOP (Poliomielite), em menores de 1 ano de idade. Brasil, 2014.	53
Figura 8 - População residente, segundo os municípios, Santa Catarina – 2010.	74
Figura 9 - Mapa com a configuração das Macrorregiões de Saúde, Santa Catarina.	75
Parte II	
Artigo 1	
Figura 1 - Distribuição percentual da cobertura vacinal com PVC10 nos municípios de Santa Catarina, 2010-2014.	117
Figura 1 - Distribuição da tendência temporal das taxas anuais de internações por pneumonia em crianças menores de 5 anos, segundo região. Santa Catarina, 2006 – 2014.	118
Artigo 2	
Figura 1 - Recorte para descrever o impacto da PCV 10 na análise de custo efetividade.	145
Figura 2 - Fluxograma do delineamento do estudo da PCV10 no estado de Santa Catarina.	146
Figura 3 - Custo total médio da AIH no tratamento da pneumonia	146

por região. Santa Catarina, 2006 – 2014.

LISTA DE QUADROS

Página

Parte I

Quadro 1 - Tipo de vacina anti-pneumocócica, 2015.	31
Quadro 2 - Esquema vacinal PCV 10 Brasil, 2016.	60
Quadro 3 - Vacinação contra <i>Streptococcus pneumoniae</i> : ano de introdução, tipo de vacina, cobertura vacinal e eficácia e efetividade em países latino-americanos, 2011.	63
Quadro 4 - Caracterização dos dados coletados no Sistema de Informação, Brasil	77
Quadro 5 - Variáveis dependentes e independentes utilizadas ao longo do estudo.	84
Quadro 6 –Apresentação dos artigos propostos.	85

Parte III

Quadro - Artigos referentes a vacina PCV no Brasil, 2010 – 2015.	169
--	-----

LISTA DE TABELAS

Página

Parte I

Tabela 1 – Número de doses aplicadas (N) e cobertura vacinal (%) por tipo de vacinas em menores de 1 ano de idade. Brasil, 2006 a 2014.	52
---	----

Parte II

Artigo 1

Tabela 1 - Tendência temporal das taxas anuais de internações por pneumonia em crianças menores de 5 anos. Santa Catarina, 2006–2014.	113
Tabela 2 – Taxa anual média de internação hospitalar por pneumonia em menores de cinco anos, segundo região, no período pré e pós-vacinal.	114
Tabela 3 - Taxa anual média esperada de internação hospitalar por pneumonia em menores de cinco anos, agrupada segundo região, no período pré e pós-vacinal.	115
Tabela 4 Fatores associados ao impacto da PCV10 nas internações por pneumonia em crianças de 1 a 4 anos. Santa Catarina, 2006 a 2014.	116

Artigo 2

Tabela 1 - Fatores associados a avaliação da PCV10 em crianças menores de cinco anos no período pré, pós e de implantação da vacina em Santa Catarina.	137
Tabela 2 - Fatores associados a avaliação da PCV10 em crianças menores de cinco anos em Santa Catarina, 2006 – 2014.	138
Tabela 3 -. Custo médio das internações por pneumonia por região, Santa Catarina 2006 – 2014.	139
Tabela - 4. Custo médio das internações por pneumonia com correção pelo IPCA, por região, Santa Catarina 2006 – 2014.	140
Tabela - 5. Fatores associados a avaliação da PCV10 em crianças menores de cinco anos em Santa Catarina, 2014.	141

Tabela 6 - Fatores associados a avaliação do custo das 143
internações por pneumonia em crianças menores de cinco anos
no período pré-vacinal, pós-vacinal e de implantação da vacina
em Santa Catarina.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADIP	Accelerated Development and Introduction Plan
AIH	Autorização de Internação Hospitalar
AMC	Advanced Market Commitment
API	Avaliação do Programa de Imunizações
BCG	Bacilo de Calmette e Guérin
BMGF	Fundação Bill e Melinda Gates
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos
CGPNI	Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações
CID	Classificação Internacional de Doenças
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CNES	Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
DIP	Doença Pneumocócica Invasiva
DIVE	Diretoria de Vigilância Epidemiológica
DO	Declaração de Óbito
DTP	Vacina contra Difteria, Tétano e Coqueluche
DTPa	Vacina contra Difteria, Tétano e Coqueluche acelular
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
GAPP	Global Action Plan for Prevention and Control of Pneumonia
GAVI	Global Alliance for Vaccine and Immunization
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IGME	Group for Child Mortality Estimation
INPCA	Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo
IRA	Infecções Respiratórias Agudas
LYG	Life Year Gained (Anos de Vida Ganhos)
MS	Ministério da Saúde
OMA	Otitite Média Aguda
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PAC	Pneumonia Adquirida na Comunidade
PAI	Programa Ampliado de Imunização da OMS
PCV7	Vacina Pneumocócica 7-valente
PCV13	Vacina Pneumocócica 13-valente
PCV9	Vacina Pneumocócica 9-valente
PCV10	Vacina Pneumocócica 10-valente
PCV11	Vacina Pneumocócica 11-valente

PNI	Programa Nacional de Imunização
PNUD	Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento
PPV23	Vacina Anti-pneumocócica Polissacarídica 23 valente
QALY	Quality-Adjusted Life Year (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade)
SC	Santa Catarina
SIAB	Sistema de Informação da Atenção Básica
SIH	Sistema de Informação Hospitalar
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
SINASC	Sistema de Informações de Nascidos Vivos
SINAN	Sistema de Informações de Agravos de Notificação
SCNES	Sistema de Informação do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde
SI-PNI	Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações.
SIREVA	Sistema de Redes de Vigilância dos Agentes responsáveis pelas Pneumonias e Meningites
SNIPC	Sistema Nacional de Índices de Preços ao Consumidor
SNVE	Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica
SUS	Sistema Único de Saúde
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
UNICEF	Fundo das Nações Unidas para Infância
VIP	Vacina Injetável contra a Poliomielite
VOP	Vacina Oral contra a Poliomielite

SUMÁRIO

PARTE I.....	19
1 INTRODUÇÃO.....	29
1.1 APRESENTAÇÃO DO TRABALHO.....	32
1.2 JUSTIFICATIVA.....	33
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	35
2.1.1 Epidemiologia da mortalidade em menores de cinco anos	38
2.1.2 Pneumonia.....	43
2.1.2.1 Patogenia	45
2.1.2.2 Infecções por pneumococos	46
2.1.3 O Programa de Imunização	49
2.1.3.1 Evolução das coberturas vacinais no Brasil	51
2.1.3.2 A avaliação das coberturas vacinais.....	54
2.1.3.3 Impacto da vacina.....	57
2.1.3.4 A vacina PCV.....	59
3 OBJETIVOS.....	71
3.1 OBJETIVO GERAL.....	71
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	71
4 MÉTODO.....	73
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	73
4.1.1 Descrição da área de estudo	74
4.1.2 População do Estudo	76
4.1.3 Indicadores para a composição do estudo.	76

4.2 VARIÁVEIS	79
4.2.1 Variável Dependente	79
4.2.2 Variáveis Independentes	80
Variável de Estratificação	Erro! Indicador não definido.
4.2 COLETA, PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS	80
4.3.1 Vieses e limitações da pesquisa	85
4.4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	88
PARTE II.....	89
<i>O impacto da vacina pneumocócica PCV10 na redução das internações hospitalares por pneumonia em crianças menores de cinco anos em Santa Catarina.</i>	
	91
<i>O Impacto da PCV10 na redução dos custos com as internações hospitalares e mortalidade por pneumonia em menores de cinco anos no estado de Santa Catarina.</i>	
	119
PARTE III	151
1 CONCLUSÕES	153
2 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	155
REFERÊNCIAS.....	157
<i>ANEXO A Normas para submissão de trabalhos no periódico Cadernos de Saúde Pública.</i>	
	183

PARTE I

1 INTRODUÇÃO

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) revelam que a pneumonia é uma das principais causas de morte entre crianças menores de cinco anos de idade (OMS, 2016). Quanto a taxa de incidência por pneumonia, o Brasil é o 15º país com maior incidência, com 0,11 episódios/criança/ano em menores de 5 anos (YOSHIOKA et.al., 2011; RUDAN et al, 2013). Na faixa etária até 5 anos de idade, o *Streptococcus pneumoniae* é o principal agente causador da pneumonia bacteriana, com exceção ao período neonatal (YOSHIOKA et.al., 2011).

Apesar destes indicadores, observa-se um decréscimo da mortalidade infantil nos últimos anos e também um decréscimo significativo da mortalidade por pneumonia em crianças menores de cinco anos em todas as regiões do Brasil. As regiões Sul e Sudeste apresentam as menores incidências, mas, a mortalidade por pneumonia ainda foi responsável por cerca de 5% das mortes em menores de 5 anos (RODRIGUES, et al, 2011; AXELSSON, SILFVERDAL, 2011).

Com o objetivo de reduzir os casos de pneumonia, em 2002, foi licenciada no Brasil a vacina pneumocócica com 7 sorotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), para crianças, a partir de dois meses, quando associada a situações que predispõem ao risco para contrair infecções pelo *Streptococcus pneumoniae* (BRASIL, 2014). Esta vacina se mostrou segura e imunogênica em diversos estudos, especialmente quando utilizada em esquema de 4 doses (2-4-6 meses de idade e “booster“ entre os 12 a 15 meses) (FARHAT; CINTRA; TREGNAGHI, 2002). Sabe-se que a proteção conferida pela vacina pode variar, sendo de aproximadamente 70% para doença pneumocócica invasiva, causada pelos sorotipos constantes na vacina, e que poderá induzir uma imunidade de grupo ou indireta (GILIO, 2009; FEIJÓ; CUNHA; KREBS, 2006; HSU et al, 2010). A partir de 2008, 24 países, principalmente na América do Norte e na Europa ocidental, incorporaram a vacina na rotina dos programas de imunização, para todas as crianças menores de um ano (DESTEFANO; PFEIFER; NOHYNEK, 2008; KEPEK, 2015). Em 2009 e 2010, a Vacina Pneumocócica 13-valente (PCV13), foi licenciada no Chile, na Europa e nos EUA para uso em crianças com idades entre 6 semanas e 71 meses, em substituição à Vacina Pneumocócica 7 valente, (PCV7) (CENTERS FOR

DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2014). Em 2012 já eram 88 os países que implantaram a vacina PCV, no Programa Nacional de Imunização (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014b; LEPOUTRE, 2008).

Durante esse período, também a Vacina Pneumocócica 10 valente (PCV10), obteve pré-qualificação da OMS (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2010) e foi incluída no calendário vacinal brasileiro para todas as crianças menores de 2 anos, em março de 2010 (BRASIL, 2010a).

O Brasil foi o primeiro país a introduzir a PCV10 no Programa Nacional de Imunização (BRASIL, 2011b). Esta vacina contém 10 sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F) e custa em torno de US\$ 7,00/dose, sendo que após o suprimento de 20% do quantitativo estabelecido para a implantação da vacina no Brasil, o valor diminuirá para (US\$ 3,50/dose). No mercado internacional, o preço gira em torno de US\$ 32,00/dose (HOMMA; DAGNA, 2008).

Segundo o Ministério da Saúde (BRASIL, 2010a) a inclusão desta vacina se configura como grande avanço para a saúde pública, uma vez que protegerá as crianças contra doenças pneumocócicas invasivas (pneumonias bacterianas, meningite, sepses e artrite) e não invasivas (sinusite, otite média aguda (OMA), conjuntivite e bronquite) (FREIRE, 2012).

No período de 2000 a 2008, o Instituto Adolfo Lutz (IAL) analisou 4.376 cepas de pneumococo, sendo que 62% delas foram isoladas de pacientes com meningite, 28% com pneumonia, 2% com bacteremia e 8% com outras doenças causadas por *Streptococcus pneumoniae* com o objetivo de selecionar as cepas prevalentes no país e definir qual a vacina ideal (PCV7, PCV9, PCV10 ou PCV13) e a vacina PCV10 foi a escolhida (BRASIL, 2010a).

Com a introdução da vacina conjugada contra *Streptococcus pneumoniae* nos grupos prioritários de 0 a 2 anos, espera-se uma redução da morbimortalidade e também da colonização nasofaríngea, cuja prevalência foi estimada em 34,8% na cidade de São Paulo entre junho de 1997 e maio de 1998 (FERREIRA, et. al., 2001).

Estudo realizado no México de 2002 a 2004 avaliou a colonização nasofaríngea após a vacinação com PCV7 e mostrou uma rápida e adequada resposta imune que resultou na diminuição dos sorotipos vacinais (ESPINOSA-DE LOS MONTEROS, 2010). A redução dos sorotipos não vacinais também foi relatada, quando a proteção específica para um sorotipo é capaz de reconhecer outro

sorotipo, para o qual não foi especificamente gerada, como o sorotipo 6B e 6A e o 19F e 19A (MADHI, 2015). Espera-se assim que a proteção direta e indireta da vacina reduza a morbimortalidade em crianças vacinadas e não vacinadas (BRICKS, BEREZIN, 2006).

A escolha da PCV10, no Brasil, se dá em função do perfil da doença pneumocócica no país, porém, existem outros tipos de vacina disponíveis (Quadro 1).

Quadro 1 - Tipo de vacina anti-pneumocócica, 2015.

Vacina	Composição	Idade recomendada
Vacina anti-pneumocócica conjugada 7 valente (PCV7) (2000)	Sorotipos: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F.	A partir de 2 meses
Vacina anti-pneumocócica conjugada 10 valente (PCV10) (2009)	Sorotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F.	A partir de 2 meses
Vacina anti-pneumocócica conjugada 13 valente (PCV13) (2009)	Sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F.	A partir de 2 meses
Vacina anti-pneumocócica polissacarídica 23 valente (PPV-23) (1977)	Sorotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F.	A partir de 2 anos

Adaptado do Memento terapêutico Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, (FUNDAÇÃO OSVALDO CRUZ, 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007, 2008, 2014).

Com a introdução das vacinas conjugadas, porém, pode ocorrer além da redução dos sorotipos vacinais um aumento na distribuição dos sorotipos não vacinais, sendo esse fato muito importante, devido a sua associação com a resistência aos antimicrobianos (ANDRADE, 2015).

Estudo realizado em São Paulo identificou os sorotipos de pneumococo que com maior frequência estavam associados à resistência a penicilina em crianças internadas com pneumonia invasiva, eram eles: os sorotipos 14, 23F e 6B, (YOSHIOKA et al., 2011); porém, ao longo do tempo esse perfil de distribuição pode ser alterado (KUPEK; VIEIRA, 2015). Assim, os dados demonstram a importância do monitoramento das estratégias de vacinação tanto no que se refere aos sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* circulantes, quanto ao impacto na redução da morbimortalidade em crianças menores de cinco anos.

1.1 APRESENTAÇÃO DO TRABALHO

Após esta introdução preliminar, pode se afirmar que o presente estudo se justifica pela necessidade de avaliar o impacto da implantação da vacina PCV10 na morbimortalidade por pneumonia em crianças menores de cinco anos, considerando aspectos sociodemográficos e a cobertura vacinal no estado de Santa Catarina.

Tendo em vista tais considerações, o presente estudo pode ser descrito como a primeira avaliação da Implantação do PCV10 em Santa Catarina. E para conduzir essa investigação formularam-se as seguintes questões de pesquisa:

- Qual é a taxa de mortalidade por pneumonia em crianças menores de cinco anos no estado de Santa Catarina, quando comparados os quatro anos anteriores (2006 a 2009) e os cinco anos posteriores (2010 a 2014) à implantação da PCV10?
- Qual é a taxa de internação hospitalar por pneumonia em crianças menores de cinco anos no estado de Santa Catarina, quando comparados os quatro anos anteriores (2006 a 2009) e cinco anos posteriores (2010 a 2014) à implantação da vacina conjugada contra *Streptococcus pneumoniae* (PCV10)?
- O impacto da PCV10 na redução da morbimortalidade no estado de Santa Catarina está associado às condições de vida (IDH) e aos serviços de saúde oferecidos nas diferentes regiões?
- Qual é o custo da PCV10 e das internações por pneumonia em Santa Catarina?

1.2 JUSTIFICATIVA

Embora não seja uma proposta inédita, uma vez que avaliações constantes das coberturas vacinais fazem parte da rotina do Programa Nacional de Imunização e já são realizadas em todo o território nacional, faltam avaliações mais complexas, agrupando informações de diferentes sistemas de informação e que permitam uma análise detalhada de eventos mais raros como as internações e os óbitos e uma melhor compreensão dos efeitos a curto e médio prazo, uma vez que já se passaram 5 anos da implantação da vacina no estado de Santa Catarina.

Considerando que a vacina PCV10 é específica para os 10 sorotipos mais prevalentes no Brasil (DOMINGUES, 2014) dentre eles os que produzem 75% das doenças pneumocócica invasiva (1, 5, 6, 14, 19 e 23F) (BEREZIN, 2012), que existem sorotipos que apresentam resistência aos antimicrobianos (sorotipos 14, 6B e 23F) e como hoje são disponibilizadas diferentes vacinas (PCV7, PCV10, PCV13), este acompanhamento se faz necessário (DOMINGUES, 2015; YOSHIOKA et al., 2011).

A partir de 2015, trabalhos importantes foram publicados como os de Verani, Domingues e Moraes (2015), e os de Sgambatti e colaboradores (2015a e 2015b), para a avaliação da distribuição dos sorotipos vacinais e do impacto da PCV10 na mortalidade e na incidência da pneumonia e da meningite, principalmente na região central do Brasil.

Santa Catarina por ser um estado com características específicas e por apresentar um número de crianças menores de 5 anos relativamente pequeno, quando comparada com outros estados, não foi selecionada para participar ativamente das avaliações nacionais, apesar da rede SIREVA (Sistema de Redes de Vigilância dos Agentes responsáveis pelas Pneumonias e Meningites) ter representantes no estado e contribuir com informações importantes sobre a distribuição dos sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* (ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD, 2012).

A introdução de uma vacina conjugada pode apresentar uma mudança na distribuição dos sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* circulantes (NEVES, 2013). Assim, a resposta

esperada, de redução no número de casos das doenças preveníveis pela vacina, pode ser interrompido pela introdução de cepas ausentes na mesma (ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD, 2012; NEVES, 2013). Estudos realizados na França (ANGOULVANT et al., 2014), Nicarágua (BECKER-DREPS et al., 2014), e no Uruguai (HORTA et al., 2012; PIREZ et al., 2014) comparando o período pós-vacinação com o período pré-vacinação, descrevem uma redução na incidência de pneumonia sem complicações e também na incidência de casos que resultaram em hospitalização. Essa redução é esperada nos primeiros anos de implantação da vacina, no entanto, é preciso considerar o risco de introdução de novos sorotipos ao longo do tempo (SANTOS, 2015).

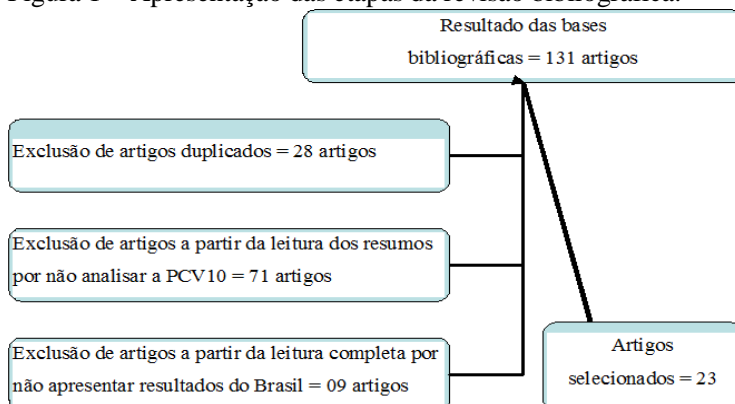
Nesse sentido, a escolha por um estudo ecológico com dados secundários, obtidos de diferentes sistemas, gerenciados pelo Ministério da Saúde poderá gerar resultados válidos, sem um custo elevado e capaz de comparar as taxas de internação e mortalidade em dois períodos distintos pré e pós vacinal (2006 – 2009 e 2010 – 2014). Em nenhum momento, com a introdução da PCV10, espera-se eliminar as doenças causados pelo *Streptococcus pneumoniae*; espera-se sim, uma redução no número de casos e óbitos. Assim, descrever o impacto da implantação da vacina em crianças menores de cinco anos nas diferentes regiões do estado de Santa Catarina para posteriormente replicar o estudo em outros estados do Brasil é um dos objetivos desta tese.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Para a construção do referencial teórico deste estudo foram consultadas as bases de dados PubMed; ScienceDirect, The Cochrane Library e Portal de Pesquisa da BVS. Os termos na língua Inglesa “Pneumococcal Vaccines” (Vacina utilizada para a prevenção de infecção por *Streptococcus pneumoniae*), and “child” (crianças do nascimento até 18 anos), foram os descritores utilizados no campo pesquisa, de forma a identificar todos os registros.

Como procedimentos para a seleção dos trabalhos apontados foram adotados os seguintes critérios: ano de publicação (2006-2015); os trabalhos serem artigos, teses, dissertações ou livros e o estudo estar relacionado ao tema pesquisado como, por exemplo, estudos que abordassem o uso da vacina Pneumocócica (PCV7, PCV9, PCV10, PCV11 e PCV13) em crianças, os trabalhos em populações adultas foram excluídos. Na busca inicial, todos os tipos de vacina PCV foram incluídos e posteriormente foram selecionados os artigos referentes à PCV10. Em um segundo momento foram também selecionadas as publicações referentes à PCV10 com avaliação da prevalência da pneumonia em crianças no Brasil (Figura 1).

Figura 1 – Apresentação das etapas da revisão bibliográfica.



Fonte: Pesquisa do autor.

Durante a leitura dos resumos e dos artigos foi possível identificar que apesar da PCV10 ser citada em um número expressivo de estudos, as pesquisas que avaliam apenas a PCV10 são as realizadas no Brasil (Quadro 1), uma vez que nos países da América do Norte, Europa, Ásia e África as pesquisas se concentram na PCV7 e na transição entre PCV7 e a PCV13. E é neste momento que a PCV10 aparece como uma proposta intermediária pouco utilizada nos Programas Nacionais de Imunização no mundo. Os estudos procuram comparar o impacto das vacinas (PCV7, PCV9, PCV10, PCV11 e PCV13) e recomendam o uso da PCV13 uma vez que a vacina possui um grupo maior de sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* (BECKER-DREPS, 2014; HORTAL, 2012; PÍREZ, 2014).

Os estudos aqui apresentados, referentes às pesquisas desenvolvidas no Brasil, podem ser divididos quanto ao tipo em: estudos baseados em amostras laboratoriais que visam identificar os sorotipos de *S. pneumoniae* circulantes no país e os padrões de resistência aos principais agentes antimicrobianos utilizados; estudos caso controle para avaliar a efetividade da vacina; estudos custo efetividade e estudos de tendência temporal (pré e pós-implantação da vacina). Esses estudos de séries temporais têm como objetivo identificar as mudanças ocorridas na distribuição dos casos de DIP e meningite após a implantação da vacina. Sendo que apenas o estudo desenvolvido no Paraná avalia a mortalidade, todos os outros utilizam como desfecho o número de casos ou de internações (Apêndice A).

Quanto ao período estudado, os dados mais recentes referem-se ao ano de 2015 (cinco anos após a implantação da vacina), em oito estudos os autores avaliam apenas o período pós-implantação, em sete o período anterior a implantação e todos os outros realizam um resgate dos dados pré e pós vacinação. Três deles são utilizados como referência pelo PNI para justificar a implantação da vacina no esquema básico de Imunização (BARROSO et al., 2012; FRANCO, et al., 2010; SARTORI, et al., 2013).

Os estudos são desenvolvidos nas capitais mais populosas do país e nos estados que apresentam uma melhor estrutura de saúde, principalmente, no que diz respeito ao complexo hospitalar e laboratorial. O resgate de dados nacionais fica restrito a seis estudos e, quanto ao estado de Santa Catarina, não foram identificadas publicações específicas. A região sul está representada pelos estados do Paraná e Rio Grande do Sul nos estudos de Hirose; Maluf; Rodrigues, 2014; Mott, et al., 2014; Domingues et al., 2014 e Afonso, et al., 2013.

Ao descrever o tamanho da amostra, a menor foi constituída por 82 casos (LEITE et al, 2015) e outro estudo por 159 amostras laboratoriais (MOTT, et al., 2014), porém, não é possível estabelecer comparações visto que, as propostas metodológicas são distintas e a escolha das amostras se dá em função do tipo de estudo e do número de casos existentes no período.

As doenças respiratórias, já em 1989, quando foi descrito o I Consenso Brasileiro sobre Pneumonias representavam aproximadamente 50% dos atendimentos ambulatoriais e desses atendimentos 12% eram por pneumonias (PAIVA, 1998). Sendo o *Streptococcus pneumoniae* um dos principais agentes associados a pneumonia na infância. (GENTILE, 2012; YOSHIOKA, et al., 2011). Por outro lado, quando são descritas as taxas de incidência, o que pode ser observado é uma distribuição heterogênea das infecções causadas pelo *Streptococcus pneumoniae*, e em um mesmo estudo (AFONSO, et al., 2013), os resultados são diferentes a depender do estado ou município avaliado.

A redução nas taxas de mortalidade por meningite pneumocócica em crianças menores de 2 anos apresentada nos estudos variou de 69%, em estudo de base nacional para 75,5% em estudo realizado no Paraná. Também a taxa de incidência da meningite pneumocócica nessa população, reduziu de 6,01%ooo para 2,49%ooo, dois anos após a introdução da PCV10 (GRANDO et al, 2015; HIROSEA; MALUF; RODRIGUES, 2014).

O padrão de suscetibilidade do *S. pneumoniae* durante os anos de 2010-2012 é outro aspecto importante na introdução de uma vacina e que merece atenção dos pesquisadores. A elevação da resistência β -lactâmica e a não suscetibilidade à eritromicina, ao trimetoprim e à tetraciclina necessitam de criteriosa e constante avaliação (MOTT, et al., 2014).

Assim a implantação de uma nova vacina em um Programa Nacional de Imunização demanda uma avaliação constante e criteriosa, que permita identificar os riscos e benefícios a que se expõe a população. E em um país continental, como o Brasil, especificidades regionais devem ser consideradas para garantir eficiência, efetividade e reduzir os riscos decorrentes da alteração do perfil de distribuição da doença. A eficácia da vacina não é suficiente para reduzir a morbidade e a mortalidade em um país

ou região, existem outros aspectos que precisam ser avaliados de forma criteriosa, como a redistribuição dos sorotipos não contemplados pela vacina PCV10 e resistentes ao tratamento, o que poderá refletir na redução da incidência (GODOI; NASCIMENTO, 2015) mas com um aumento da letalidade.

Todos os aspectos aqui reportados levaram a um aumento no número de publicações sobre o tema nos últimos dois anos e à implantação de um novo esquema vacinal para a PCV10 no Brasil em 2016.

2.1 REFERENCIAL TEÓRICO

O presente capítulo descreve a revisão de literatura realizada no desenvolvimento desta tese, e apresenta-se subdividido em dois tópicos. O primeiro descreve o perfil da mortalidade em crianças menores de cinco anos, e em especial a mortalidade por pneumonia, incluindo aspectos relacionados à mortalidade mundial, no Brasil e em Santa Catarina. O segundo aborda a implantação da Vacina Pneumocócica 10 Valente (PCV10), com ênfase no Programa Nacional de Imunização (PNI).

Ao elaborar este capítulo, foram selecionados subtemas importantes e que devem nortear os artigos propostos. O texto busca as informações necessárias para direcionar as análises e identificar a partir dos estudos sobre PCV7, PCV9, PCV10, PCV11 e PCV13, o que poderá ser essencial para compreender as mudanças na ocorrência da pneumonia em Santa Catarina.

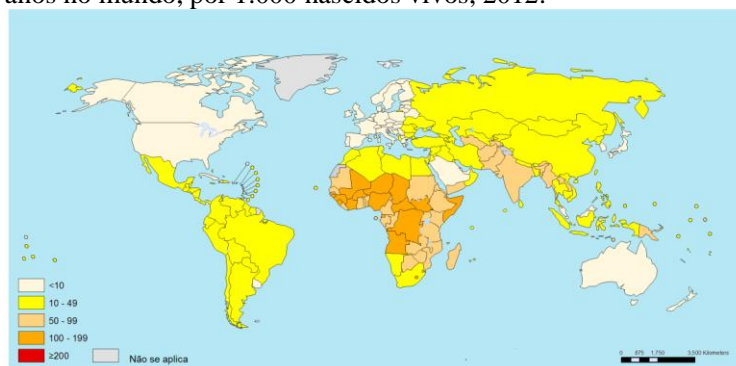
2.1.1 Epidemiologia da mortalidade em menores de cinco anos

A mortalidade infantil sempre foi um indicador importante para avaliar as condições de saúde de uma população (UNICEF, 2013d). Em 2000, a Organização das Nações Unidas (ONU), ao analisar os maiores problemas mundiais, estabeleceu Oito Objetivos do Milênio, que devem ser atingidos, por todos os países, dentre estes, o quarto objetivo era reduzir em dois terços, até 2015, a mortalidade em crianças menores de cinco anos (UNICEF, 2013c).

De acordo com a UNICEF (2013d), entre 1990 e 2012, no mundo, a taxa de mortalidade para crianças menores de cinco anos reduziu 47%, de 90 mortes em 1990 para 48 mortes por mil nascidos

vivos. Em 2011, metade das mortes infantis ocorreram em cinco países: Índia, Nigéria, República Democrática do Congo, Paquistão e China. Nos países da África são encontradas as maiores taxas de mortalidade (Figura 2). No relatório são apresentadas como as principais causas de morte em menores de cinco anos a pneumonia (18%), as complicações neonatais (14%), diarreia (11%), complicações durante o parto (9%) e malária (7%). Sendo que 40% das mortes ocorrem durante o primeiro mês de vida da criança e podem estar associadas a atenção ao pré-natal (UNICEF, 2013a; UNICEF, 2013b; UNICEF, 2013d).

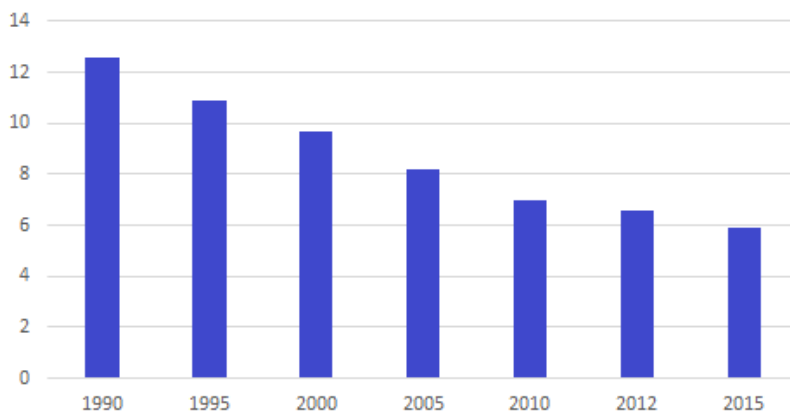
Figura 2 – Estimativas da taxa de mortalidade em menores de 5 anos no mundo, por 1.000 nascidos vivos, 2012.



Fonte: UNICEF. WHO. The World Bank. UN DESA/ Population Division Levels and Trends in Child Mortality – Report 2013d.

A partir do ano 2000, ações conjuntas possibilitaram à redução da mortalidade em crianças menores de 5 anos em todo o mundo, isso se deve a melhoria do acesso aos serviços de saúde e ao serviço de saneamento básico. Esta redução foi mais significativa nos países pobres, nos quais a taxa de mortalidade é elevada (UNICEF, 2013d). Em todo o mundo em 2012 morreram 6,6 e em 2015 5,9 milhões de crianças menores de 5 anos, sendo muitas dessas mortes evitáveis com ações simples, (Figura 3) (UNICEF, 2013b; UNICEF, 2015).

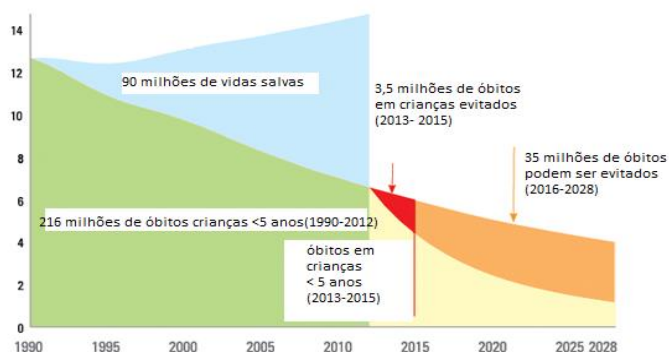
Figura 3 - Número de óbitos em crianças menores de 5 anos no mundo (milhões), 1990-2015.



Fonte: Adaptado de UNICEF. Group for Child Mortality Estimation (IGME), 2013b UNICEF. Group for Child Mortality Estimation (IGME), 2015.

A redução da taxa de mortalidade, para atingir a meta de 30 mortes por 1.000 nascidos vivos, em 2015 (UNICEF, 2013a), está alicerçada em quatro ações: aleitamento materno, nutrição, higiene e vacinação (Figura 4). Desde 1990, as vidas de 90 milhões de crianças menores de 5 anos de idade foram salvas, com o auxílio destas ações. Segundo dados da UNICEF de 2013, porém, se as tendências continuarem, o mundo não vai conseguir atingir o quarto objetivo de Desenvolvimento do Milênio (diminuir em dois terços a taxa de mortalidade de crianças menores de 5 anos até 2015) e até 2028, outras 35 milhões de crianças vão morrer desnecessariamente (UNICEF, 2013a; UNICEF, 2015).

Figura 4 - Número de óbitos em crianças menores de 5 anos, 1990 -2012 e projeção do número de óbitos 2013-2028 no mundo.

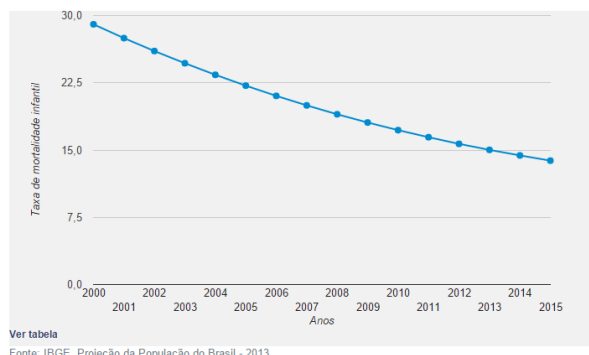


Fonte: Adaptado de UNICEF analysis based on estimates developed by IGME, as published in: UNICEF, Committing to Child Survival: A promise renewed – Progress report 2013, UNICEF, New York, 2013a.

A OMS estabeleceu como meta, para o Brasil, uma taxa de mortalidade na infância de 17,9 óbitos infantis por mil nascidos vivos até 2015 (UNICEF, 2008). Essa redução foi possível, pois segundo dados do IBGE, em 2015, a taxa de mortalidade infantil por mil nascidos vivos foi de 13,82 (Figura 5) (BRASIL, 2014; BRASIL, 2016).

Nas últimas décadas, o Brasil passou por sucessivas mudanças em termos de desenvolvimento socioeconômico, urbanização, atenção médica e na saúde da população e principalmente a ampliação ao acesso aos serviços de saúde o que permitiu essa redução (HENRIQUE; CALVO, 2008).

Figura 5 Taxa de mortalidade infantil por mil nascidos vivos – Brasil – 2000 a 2015.



Fonte: Adaptado de UNICEF analysis based on estimates developed by IGME, as published in: UNICEF, *Committing to Child Survival: A promise renewed – Progress report 2013*, UNICEF, New York, 2013a.

Segundo Victora, (2011) a proporção de mortes em crianças menores de 5 anos, provocadas por doenças infecciosas diminuiu substancialmente. A mortalidade em menores de 1 ano de vida que em 2000 se aproximava de 30, caiu para 20 mortes por 1.000 nascidos vivos em 2008, sendo que as mortes neonatais representaram 68% da mortalidade infantil e a mortalidade de crianças entre 1 e 4 anos também reduziu para três mortes por 1.000 nascidos vivos. Apesar dessa redução, em 2012 morreram 45.465 crianças antes de completar cinco anos sendo 39.123 menores de 1 ano e 6.342 com idade entre 1 e 4 anos (BRASIL, 2012b).

A redução nas mortes de crianças está associada à melhoria nos serviços de saneamento básico, no nível educacional das mães e no índice de aleitamento materno e vacinação, além do crescimento na renda das famílias (UNICEF, 2013a; UNICEF, 2013b). Porém, estudos realizados no Brasil (ALELSSON; SILFVERDAL, 2011; PEIXOTO et al., 2015) evidenciam que crianças de classes socioeconômicas mais baixas têm mais do que o dobro de chance de morrer do que as das classes mais altas, e nas nascidas de mães negras e indígenas a taxa de mortalidade também é maior (VICTORA, 2011).

No Brasil, pesquisa realizada por Oliveira e colaboradores, (2010) apresenta como primeira causa de hospitalização em menores de cinco anos, as doenças do aparelho respiratório e dentre elas a pneumonia, seguida das doenças infecciosas e parasitárias. Contudo, o

predomínio das doenças infecciosas e parasitárias se dá nas regiões norte e nordeste e uma proporção menor na região Sudeste. Por outro lado, as doenças do aparelho respiratório predominam na região Sul e Centro-Oeste, devido a influência do clima e em função do saneamento básico da região, reforçando as diferenças e disparidades regionais de um país continental, tanto em relação ao acesso aos serviços de saúde, como também as condições de vida (de OLIVEIRA et al., 2010).

As doenças respiratórias também se constituem no primeiro motivo de consulta nos serviços de emergência e ambulatoriais, demandando atenção qualificada das equipes de saúde, com continuidade da assistência até a resolução completa dos problemas (de OLIVEIRA et al., 2010). Dentre as doenças respiratórias mais comuns e que demandam atenção especializada está a pneumonia (CORREA, 2009). No Brasil, de janeiro a dezembro de 2014 foram registradas 217.266 internações por pneumonia em crianças, sendo 90.169 em menores de 1 ano e 127.097 com idade entre 1 e 4 anos (BRASIL, 2012c).

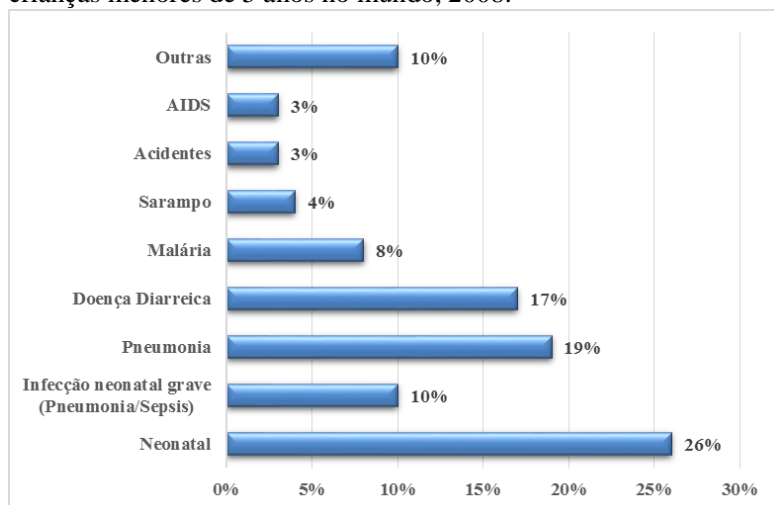
2.1.2 Pneumonia

A incidência de pneumonia infantil adquirida na comunidade em países de baixa e média renda até o ano de 2010, foi de 0,22 (intervalo interquartil 0,11-0,51) episódios por criança-ano, sendo que 8,6% (intervalo interquartil 7,0-13,0%) dos casos evoluíram para episódios graves (WARDLAW; JOHANSSON; HODGE, 2006). A doença acomete crianças em todos os lugares, mas é mais prevalente nos países menos desenvolvidos, enquanto nos países desenvolvidos a incidência média é de 0,015 (0,012-0,020) episódios por criança ano. A maior parte dos episódios de pneumonia ocorre no sul da Ásia e na África Subsaariana (WARDLAW; JOHANSSON; HODGE, 2006). Índia, China, Paquistão, Bangladesh, Indonésia e Nigéria juntos registram cerca de 6 milhões de casos por ano (WARDLAW; JOHANSSON; HODGE, 2006). Na América Latina, como na maior parte dos países em desenvolvimento, são poucos os estudos de seguimento sobre a epidemiologia da pneumonia adquirida na comunidade, estima-se que a incidência de pneumonia varia de 0,11 a 0,17 episódios por criança-ano

(RUDAN, 2013). Todos os anos, cerca de 1,1 milhões de crianças com idade inferior a cinco anos morrem, no mundo, o que representa 19% de todas as mortes nesta faixa etária (Figura 6) (RUDAN, 2013).

Em 2000 Mandell e colaboradores estimaram uma incidência mundial anual de 150 milhões de casos de pneumonia em menores de cinco anos, dos quais 7 a 13% necessitavam de cuidados hospitalares (MANDELL et al., 2000).

Figura 6 Distribuição global das causas específicas de mortalidade em crianças menores de 5 anos no mundo, 2008.



Fonte: Adaptado Organização Mundial da Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008).

Dentre os fatores de risco para pneumonia, os cinco mais importantes, são: desnutrição ($z < -2$ de peso-para-idade), baixo peso ao nascer (≤ 2500 g), o aleitamento materno não exclusivo nos primeiros quatro meses, agrupamento domiciliar (sete ou mais pessoas convivendo na mesma residência) e o uso de combustíveis sólidos para cozinhar (RUDAN et al, 2004). Meta-análise avaliando 25 estudos demonstrou que o uso de combustíveis sólidos em ambientes internos aumenta o risco de pneumonia em crianças menores de 5 anos $OR = 3,5$; (IC95%: 1,9-6,4) (PO; FITZGERALD; CARLSTEN, 2011).

Sabe-se também que crianças vivendo em comunidades pobres ou remotas apresentam maior risco de adoecer, e estas podem estar morrendo, porque intervenções eficazes não são fornecidas de forma

equitativa em todas as comunidades. (WARDLAW; JOHANSSON; HODGE, 2006). Estudo realizado na Austrália entre 2001 e 2010 (XU, et al., 2014) também demonstra o efeito dos extremos de temperatura, como frio ou calor intenso no aumento do número de casos de pneumonia principalmente em crianças com idade entre 2 a 5 anos.

Assim, a OMS e a UNICEF assumiram que o controle da pneumonia em crianças é uma prioridade e lançam o “Global Action Plan for Prevention and Control of Pneumonia” (GAPP) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009), plano que tem como estratégias o tratamento, controle e prevenção da pneumonia, além da imunização, prevenção e tratamento da infecção por HIV, melhoria da nutrição e redução do baixo peso ao nascer e o controle da poluição do ar no interior das residências, proporcionando um ambiente onde o risco de adquirir pneumonia seja reduzido. A lavagem das mãos é também um dos aspectos importantes nesse plano (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009; BROOKS, 2009; AXELSSONI; SILFVERDAL, 2011).

2.1.2.1 Patogenia

A pneumonia é uma doença inflamatória aguda de causa infecciosa que pode ser causada por vírus, bactérias ou fungos (CORREA et al, 2009). A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é definida como uma infecção aguda do parênquima pulmonar cuja transmissão se dá na comunidade, e deve ser diferenciada daquela adquirida no hospital em decorrência de uma internação (CORREA et al, 2009).

As manifestações clínicas da pneumonia podem ser diferentes de acordo com a idade, devido ao estado da maturação imunitária (LEE, KYUNG-YIL et al 2010). Na gripe pandêmica de 2009, as crianças menores de cinco anos tinham uma evolução clínica relativamente leve com um padrão de pneumonia menos grave quando comparadas a crianças com mais de cinco anos (OLIVEIRA, 2009). Por outro lado, a pneumonia pneumocócica e a pneumonia estafilocócica são mais prevalentes e podem experimentar uma evolução clínica mais grave em crianças

menores (LEE, KYUNG-YIL et al 2010; YOSHIOKA et al., 2011).

Quanto ao agente patogênico da pneumonia nos países onde a vacina PCV é utilizada, o vírus sincicial respiratório é o patógeno mais comum, presente em 28,8% de todos os episódios, seguido pelo vírus influenza (17,0%), *Streptococcus pneumoniae* (6,9%) e *Haemophilus influenza* (2,8%). Porém a letalidade por estes patógenos varia, sendo que a pneumonia de etiologia viral causa poucas mortes quando comparada aos principais agentes bacterianos, o *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenza B*, responsáveis respectivamente por 32,7% e 16% dos óbitos por pneumonia. (RUDAN, 2013).

O diagnóstico baseia-se na presença de sintomas de doença aguda do trato respiratório inferior (tosse) e um ou mais dos seguintes sintomas: expectoração, falta de ar e dor torácica, achados focais no exame físico do tórax e manifestações sistêmicas (confusão, cefaleia, sudorese, calafrios, mialgias e temperatura superior a 37,8°C) (AXELSSONI; SILFVERDAL, 2011), os quais são confirmados pela presença de uma opacidade pulmonar, detectada por radiografia do tórax (SALDÍAS, 2007).

Os episódios mais graves de pneumonia são causados pelo vírus sincicial respiratório, o vírus da Influenza, o *Streptococcus pneumoniae* e o *Haemophilus influenza* (GOMES, 2001). Um grande projeto de pesquisa, em curso, vai tentar identificar os sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* responsáveis pela pneumonia infantil em nível mundial. Trata-se de pesquisa a ser realizada em sete países periféricos, coordenada pela Johns Hopkins University, para identificar os sorotipos prevalentes (LEVINI, 2012).

2.1.2.2 Infecções por pneumococos

A doença pneumocócica ocorre em todo o mundo. O reservatório é a nasofaringe de portadores humanos assintomáticos (FREIRE, 2002). A transmissão do *S. pneumoniae* ocorre como resultado do contato direto de pessoa para pessoa através de gotículas respiratórias entre pessoas que apresentam a bactéria em seu trato respiratório superior (FERREIRA et al., 2001). A propagação do microrganismo dentro de uma família é influenciada por fatores como superlotação na residência e a estação do ano, presença de partículas sólidas no ar e correntes da combustão, na presença de infecções respiratórias ou doenças pneumocócicas, como pneumonia ou otite média em um dos membros (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

As infecções pneumocócicas são mais comuns durante o inverno e no início da primavera, quando as doenças respiratórias também são mais prevalentes. O período de transmissibilidade da doença pneumocócica é desconhecido, mas pode ocorrer presumivelmente transmissão, desde que o organismo apareça nas secreções respiratórias (RODRIGUES et al., 2002).

Quanto a outras características das infecções por pneumococos, o período de incubação varia de 1 a 3 dias e os exames de diagnóstico dependem do foco da infecção, pois o pneumococo pode causar otite média aguda e infecções invasivas como pneumonia, sinusite, meningite e bacteremia (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014). Sendo a pneumonia bacteriana responsável por 12% -16% da doença pneumocócica invasiva em crianças menores de 2 anos de idade. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

As infecções do trato respiratório inferior por outros agentes também podem predispor as infecções pneumocócicas (GOMES, 2001). Essas infecções são mais comuns em crianças pequenas. Sua incidência e intensidade estão aumentadas em pessoas com imunodeficiência humoral, congênita ou adquirida (RODRIGUES et al., 2002).

Crianças com asplenia anatômica ou funcional, particularmente aquelas com doença falciforme e crianças com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) apresentam risco elevado para a doença pneumocócica invasiva (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012). Esse risco também foi evidenciado em crianças menores de 5 anos que frequentam creches, com um aumento de duas a três vezes no risco da doença pneumocócica invasiva e da otite média aguda (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

Apesar do pneumococo ser encontrado em todos os locais do mundo e muitas serem as pessoas colonizadas no trato respiratório superior, poucas adoecem (FREIRE, 2002). A transmissão é direta, pelo contato com gotículas respiratórias sendo responsável pela ocorrência de 27 a 50% dos casos de pneumonia comunitária (GALVÃO; SANTOS, 2009). O período de contagiosidade pode se prolongar enquanto o microrganismo estiver presente nas secreções do trato respiratório, o que pode ocorrer até 24 horas após o início da antibioticoterapia eficaz (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014b).

A distribuição dos sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* não é uniforme no mundo, nas diferentes faixas etárias e tampouco ao longo do tempo (MENEZES et al., 2011; 2015; LEITE et al., 2015; HSU et al., 2010). Sabe-se que os sorotipos circulantes apresentam variações importantes e estima-se que 7 a 13 sorotipos são os responsáveis por mais de 80% dos casos da doença em crianças menores de 5 anos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008).

O *Streptococcus pneumoniae* (diplococo gram-positivo lanceolado; anaeróbio facultativo), foi isolado pela primeira vez por Pasteur em 1881 a partir da saliva de um paciente com raiva (GRANDO, 2015). São observados em pares (diplococos), mas também isoladamente ou em cadeias curtas. Alguns pneumococos são encapsulados, e sua superfície é composta de polissacarídeos complexos. Organismos encapsulados são patogênicos para humanos e animais, enquanto que os organismos sem cápsula de polissacarídeos não o são. A cápsula de polissacarídeos é responsável pela patogenicidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

Atualmente são conhecidos 98 sorotipos. Os sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F causam a maioria das infecções pneumocócicas invasivas na infância e os sorotipos 6B, 9V, 14, 19A, 19F e 23F são os sorotipos que apresentam maior resistência a Penicilina (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007; NUORTI; WHITNEY, 2010). Os sorotipos 1 e 3 são responsáveis pelas pneumonias e os 3, 7F e 23F, tem sido associado a um maior risco das formas graves da doença pneumocócica na infância (RÜCKINGER; KRIES; SIEDLER; LINDEN, 2009, NUORTI; WHITNEY, 2010).

Os 98 sorotipos atualmente descritos de pneumococo são identificados através das diferenças na composição química de seus polissacarídeos capsulares (NUORTI; WHITNEY, 2010). Para os sorotipos, empregam-se dois diferentes sistemas de nomenclatura: dinamarquês e o americano. O sistema americano, aqui utilizado, apresenta uma numeração sequencial dos sorotipos, de acordo com sua descoberta. Os sorotipos do *Streptococcus pneumoniae* são divididos em 46 grupos, numerados de 1 a 48 (FREIRE, 2012).

No Brasil, investigação de Ferreira e colaboradores (2001), determinou a importância dos sorotipos prevalentes de pneumococo: 14, 1, 6B; 18C, 5, 6A, 23F, 19F, 9V, 19A, 3, 4, 10A, 8 e 7F. E entre janeiro de 2005 a setembro de 2011 Santos, (2012) em amostras de líquido, sangue e líquido pleural, coletadas no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo identificou os sorotipos 14, 6B, 5 e 19F como os mais comuns em crianças menores de 2 anos sem diferenciação

entre o sexo. Por outro lado, análise das cepas de *Streptococcus pneumoniae* causadoras de pneumonia invasiva, determinou a importância dos sorotipos prevalentes de pneumococo: 14, 1, 6B; 18C, 5, 6A, 23F, 19F, 9V, 19A, 3, 4, 10A, 8 e 7F (YOSHIOKA et.al., 2011).

Por outro lado, a prevalência de portador de *Streptococcus pneumoniae* variou de 13% a 72% conforme a idade e presença de doenças associadas. Estudos, entretanto, tem sido conduzidos em crianças que frequentam creches, sendo os sorotipos 6A, 6B, 14, 15, 19A, 19F e 23F os mais comumente detectados (WOLF et al., 2000; LUCAREVSKI et al., 2003; REIS et al., 2008; FRANCO et al., 2010; ANDRADE et al., 2012).

O tratamento da pneumonia tem sido realizado com Penicilina G, Ceftriaxona, Vancomicina, porém nos últimos anos foram identificadas cepas que não são suscetíveis a Penicilina (BARROSO et.al., 2012). Em estudo realizado no Brasil, sete cepas de pneumococo apresentaram resistência intermediária à penicilina. Destas, cinco pertenciam ao sorotipo 14 (71,4%), uma ao sorotipo 23F e outra ao sorotipo 6B (YOSHIOKA et.al., 2011). A prevalência de cepas não suscetíveis varia geograficamente e estes microrganismos podem aparecer em comunidades em que o problema nunca havia sido descrito anteriormente.

2.1.3 O Programa de Imunização

O primeiro programa sistemático de vacinação tem início com a vacina antivariólica, no final do século XVIII, na Inglaterra (VERANI, 1990). A partir daí, ocorre a expansão dos programas de vacinação antivariólica, com investimentos na produção, armazenamento e distribuição da vacina, em vários países. O Brasil foi um dos países que expandiu sua capacidade de produção de novas vacinas, com a erradicação da varíola, após 1980 (VERANI, 1990).

Do final do século XIX a meados do século XX, várias vacinas foram desenvolvidas, com base em antígenos vacinais inativados, proteínas, polissacarídeos e agentes microbianos atenuados. Nesse grupo, destacam-se vacinas acelulares que empregam proteínas e polissacarídeos purificados, como as

vacinas voltadas para o controle da meningite meningocócica e da pneumonia (DINIZ, FERREIRA, 2010).

Essas vacinas são utilizadas pelos programas nacionais com a supervisão da UNICEF (que realiza previsões de demanda global e licitações internacionais) e da OMS que coordena os programas globais de vacinação no mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION. UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND, 2009) e em 2006 criou o Provac Institute, com a finalidade de desenvolver análise econômica e da situação epidemiológica para auxiliar os países quando da introdução de uma nova vacina no calendário básico. Por outro lado, o processo de conscientização e convencimento dos governos para a implantação de novas vacinas é apoiado pela GAVI (Global Alliance for Vaccine and Immunization), com sede em Genebra (HOMMA, 2011).

Também precisam ser lembradas outras formas de captação de recursos como o Advanced Market Commitment (AMC), criado para facilitar a introdução da vacina pneumocócica conjugada nos países mais pobres e com um coeficiente de mortalidade em menores de 5 anos elevado (HOMMA, 2011). Segundo Homma, (2011), essa nova iniciativa foi liderada pelos governos da Inglaterra, Itália, França, Canadá, Noruega e pela BMGF, (Fundação Bill e Melinda Gates) e o Pneumo ADIP (Accelerated Development and Introduction Plan) da Universidade John Hopkins.

Atualmente existem no mundo cerca de 20 laboratórios produtores de vacinas certificados pela OMS, porém o mercado mundial de vacinas é dominado por quatro empresas multinacionais. Nos países em desenvolvimento, os maiores produtores de vacina são os dois institutos brasileiros ("Bio-Manguinhos/Fiocruz" e "Butantan") e a "Biofarma" da Indonésia, com uma participação de apenas 1,62% da produção, em termos mundiais (TEMPORÃO; GADELHA, 2002). A estratégia competitiva das grandes empresas envolve atividades complexas, conhecimento de novos produtos, protegidos por patentes, e sua difusão a partir de marketing elevado (TEMPORÃO; GADELHA, 2002).

Todos os países oferecem um calendário básico de vacinação para toda a população, em especial para as crianças em seus programas nacionais e seguem os preceitos internacionais de acompanhamento e avaliação. A escolha das vacinas a serem implantadas se dá a partir de uma análise detalhada do perfil de cada população e do impacto esperado na redução dos casos e óbitos (HOCHMAN, 2011).

O Programa Ampliado de Imunização, no Brasil, iniciou-se em 1973 sendo oficializado em 1975 pela lei número 6.259 que criou o

Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SNVE) (BRASIL, 1998). Os programas de imunização são acompanhados pela Organização Mundial da Saúde e recebem apoio técnico, operacional e financeiro da UNICEF e contribuições do Rotary Internacional e do Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD) (BRASIL, 2012b).

A população brasileira, devido à ocorrência de grandes epidemias e frente às dificuldades de acesso aos serviços de saúde, aceita o PNI e avalia suas ações como positivas. A adesão às campanhas de vacinação é alta e as posições e ações individuais contra as vacinas por argumentos de natureza política ou científica, e mesmo eventuais desconfiâncias em relação aos riscos de uma determinada vacina, seus custos e benefícios são pouco discutidos em nosso país, ao contrário do que ocorre nos Estados Unidos ou na Inglaterra (HOCHMAN, 2011). Hoje a PCV10 bem como outras novas vacinas vêm sendo implantadas, com sucesso, em todo o país. É, portanto, dever do PNI assegurar a qualidade e identificar as reais necessidades da população no momento da introdução de novas vacinas como a PCV10 (BRASIL, 2012b).

2.1.3.1 Evolução das coberturas vacinais no Brasil

O PNI brasileiro se destaca dentre o grupo de países menos desenvolvidos, pois acompanha os países desenvolvidos e os movimentos internacionais (GADELHA; AZEVEDO, 2003). A intervenção do estado junto à população iniciou-se de forma sistemática e planejada com a campanha de erradicação da varíola, no começo da década de 1960, seguida da implantação, em todo país, do sistema de registro de doses de vacinas aplicadas, em 1975 (BRASIL, 1998; NASCIMENTO, 2011).

Além das campanhas de erradicação da varíola e da poliomielite, a partir de 1990, tem início no Brasil a estratégia da multivacinação que tem como objetivo complementar o esquema básico previsto para os primeiros anos de vida, daquelas crianças que não frequentam regularmente os serviços de saúde, em função da dificuldade de acesso, ainda existente no país (BRASIL, 1998). Com todas essas medidas, a cobertura vacinal global, foi alterada, de 20%, em 1973, para mais de 85,9%, em 2013. Atualmente a cobertura vacinal para o BCG é a única que

alcança 100% no território nacional (Tabela 1) (GADELHA; AZEVEDO, 2003; DOMINGUES; TEIXEIRA, 2013).

Tabela 1 – Número de doses aplicadas (N) e coberturas vacinais (%) por tipo de vacinas, em menores de 1 ano de idade. Brasil, 2006 a 2014.

Vacina		BCG*	PCV10**	VOP***	Rotavírus. Humano
		Dose Única	3ª. dose	3ª. dose	2ª. dose
2006	N	3.328.774	-	3.098.951	1.369.812
	CV†%	100,00	-	100,00	46,52
2007	N	3.211.520	-	3.047.976	2.306.722
	CV†%	100,00	-	100,00	79,79
2008	N	3.196.210	-	2.939.834	2.382.367
	CV†%	100,00	-	100,00	81,18
2009	N	3.131.159	-	2.985.774	2.476.766
	CV†%	100,00	-	100,00	85,99
2010	N	3.070.853	691.929	2.861.066	2.391.533
	CV†%	100,00	24,02	99,35	83,04
2011	N	3.108.763	2.351.480	2.918.479	2.507.291
	CV†%	100,00	81,65	100,00	87,06
2012	N	3.044.007	2.545.602	2.780.576	2.487.415
	CV†%	100,00	88,39	96,55	86,37
2013	N	3.060.345	2.676.026	2.879.847	2.601.955
	CV†%	100,00	91,85	98,84	89,3
2014	N	3.051.502	2.655.199	399.136	2.671.507
	CV†%	100,00	92,93	96,24	91,97

Fonte: Sistema de Informação de Avaliação do Programa Nacional de Imunizações (SIAPI), 2014.

Notas: * Vacina contra as formas graves da tuberculose, Bacilo de Calmette e Guérin.

**Vacina Pneumocócica 10 Valente.

*** Vacina Oral contra a Poliomielite.

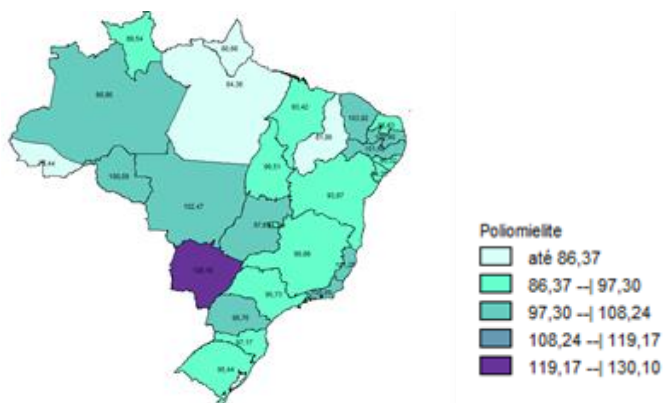
† Cobertura Vacinal.

Quanto à homogeneidade, enquanto em 1992 pouco mais da metade dos municípios apresentavam coberturas vacinais de 90%, em

1998, 87% dos municípios atingiram este índice de cobertura (GADELHA; AZEVEDO, 2003), e com o passar dos anos, apesar das melhorias no programa, segundo a Secretaria de Vigilância em Saúde, a homogeneidade das coberturas vacinais não aumentou, sendo que, no período de 2006 a 2011 essa variou entre 49,9% para a vacina BCG (2008) e 82,7% para as vacinas DTP (Tetra/Penta) e VOP (2006 e 2007), destacando-se que entre si, as duas últimas vacinas apresentaram homogeneidades semelhantes, por serem aplicadas simultaneamente, porém com tendência decrescente em 2011. No mesmo ano de 2011, a homogeneidade foi de 72% para a vacina meningocócica C conjugada e de 46,9% para a vacina PCV10, ambas implantadas no calendário de vacinação da criança no ano de 2010 (DOMINGUES; TEIXEIRA, 2013).

Este problema da heterogeneidade persiste para todas as vacinas, até mesmo para a VOP que é amplamente conhecida pela população, além de ser uma vacina oral, (o que facilita a sua distribuição) (Figura 7).

Figura 7 - Cobertura vacinal (%) VOP (Poliomielite), em menores de 1 ano de idade. Brasil, 2014.



Fonte: Sistema de Informação de Avaliação do Programa Nacional de Imunizações (SIAPI), 2014.

Em 1999 com a institucionalização do Sistema Nacional de Informações em Saúde: Sistema de Informações de Mortalidade (SIM), Sistema de Informações de Nascidos Vivos

(Sinasc), Sistema de Informações de Agravos de Notificação (Sinan) e Sistema de Avaliação do Programa de Imunizações – API (Portaria GM/MS nº 130, de 12/02/1999), o programa passa a avaliar com maior precisão todos os serviços e em seguida implanta o inquérito de cobertura vacinal e o monitoramento rápido (BRASIL, 2001).

Nos últimos anos os inquéritos para avaliar a cobertura vacinal têm sido mais frequentes no país (BRASIL, 2011a). Levantamento realizado no município de São Paulo (entre 1998 e 2002), identificou um ligeiro aumento da cobertura vacinal no período, e identificou as desigualdades, em função de estratos socioeconômicos. Em 1998 os estratos mais rico e mais pobre apresentavam as coberturas mais baixas. Por sua vez, em 2002 foi possível identificar uma tendência de aumento da cobertura conforme a piora do estrato socioeconômico, provavelmente associada a organização dos serviços de saúde (MORAES; RIBEIRO, 2008). As principais causas da não vacinação são as falsas contraindicações como: febre não aferida, icterícia e lesões de pele; os problemas logísticos como a distância entre as salas de vacina que impossibilitam o acesso e questões relacionadas a organização dos serviços (BELLESI, 2007; SRIDHAR et al, 2014).

Também com o decréscimo das doenças infecciosas (HAMBORSKY; KROGER; WOLFE, 2015) inicia-se um fenômeno novo, em que a população pensa que a vacinação é agora inútil e não se faz necessária. Para Vaz Carneiro (2011), a vacinação é vítima do seu próprio sucesso e para solucionar este problema é fundamental a disponibilização de informações de alta qualidade sobre as vantagens da vacinação preventiva, mesmo em períodos com um aparente decréscimo do agravo para o qual a vacina está sendo utilizada. O importante é melhorar e desenvolver o PNI, com garantia de recursos para investigações de alta qualidade e estudos ampliados das doenças imunopreveníveis, que apresentam grande impacto na população.

2.1.3.2 A avaliação das coberturas vacinais

Nos últimos anos, vem crescendo no Brasil uma preocupação com avaliações, realizadas de maneira sistemática, sobre a qualidade dos serviços de saúde prestados à população (BRASIL, 2015a, 2009). Para o PNI, desde sua implantação, as coberturas vacinais sempre foram a principal forma de avaliação do programa no país, estados e municípios (BRASIL, 2015a).

A avaliação, inicialmente, não permitia identificar a cobertura vacinal por bairro ou área específica. Com a implantação do Programa Saúde da Família, os agentes comunitários de saúde iniciam um acompanhamento de todas as crianças, em sua área de abrangência, com um controle detalhado do número de crianças que não receberam a vacina e das causas que motivaram a não vacinação. A avaliação da cobertura vacinal permite identificar as fragilidades do programa e reconhecer se a população infantil se encontra vacinada, além de identificar pontos falhos nas atividades de vacinação (QUEIROZ, 2013; BRASIL, 2011a).

Assim, o indicador de cobertura vacinal cresce em importância tanto para avaliar risco de adoecer em função das baixas coberturas vacinais quanto para avaliar a qualidade do serviço de imunização oferecido à população. E em 2009, o Centro de Estudos Augusto Leopoldo Ayrosa Galvão, realizou um inquérito populacional, para avaliar a real situação da cobertura vacinal nas capitais brasileiras. Identificou que 19% das crianças não haviam recebido o esquema vacinal completo. Esse percentual se eleva para 32% quando se avalia também, se as vacinas foram aplicadas de acordo com o calendário oficial. Para os pesquisadores, essa situação, deve ser pior nas áreas rurais e aponta para a necessidade de identificar e superar os problemas relacionados ao acesso e à qualidade da atenção primária à saúde no Brasil (CENTRO DE ESTUDOS AUGUSTO LEOPOLDO AYROSA GALVÃO, 2009).

Outro estudo desenvolvido por Domingues e Teixeira (2013), demonstrou que apesar das desigualdades regionais, as coberturas vacinais no Brasil, quando comparadas com outros países, são geralmente elevadas, sendo menores, porém, nos grupos socioeconômicos extremos, tanto nos mais altos como nos mais baixos. Entretanto, ao analisar os diferentes estratos de população na cidade de São Paulo, já em 2008, as coberturas variaram acentuadamente. Observou-se que nos estratos sociais B, C e D, a cobertura média para o esquema completo ficou acima de 95%, com pequenas variações e nos estratos A e E ficaram entre 85 e 90%. Em situações endêmicas, essa desigualdade traduz-se em maior risco para as crianças mais pobres, acarretando altas taxas de incidência das doenças preveníveis por vacinação, nesse grupo. As crianças pertencentes ao estrato A ficam relativamente protegidas pela imunidade de

massa e pelas melhores condições de vida, tornando menos provável sua exposição. Entretanto, nas situações epidêmicas, os dois grupos se mostram vulneráveis (MORAES et al, 2003; MORAES; RIBEIRO, 2008).

As diferenças de cobertura vacinal entre municípios e em um mesmo município (heterogeneidade), não são explicadas apenas por fatores socioeconômicos. É possível, que as desigualdades existentes no trabalho das equipes da Estratégia Saúde da Família e no comprometimento mútuo entre gestores e trabalhadores de saúde visando a oferecer um serviço de qualidade, influenciem nas coberturas (PORTO, 2013). Corroborando esta avaliação, estudo realizado em Curitiba, demonstrou elevada e homogênea cobertura vacinal, entre os distritos nos quais o vínculo da população com os serviços de saúde era adequado, sendo esse um fator importante para a manutenção de altas coberturas vacinais. A cobertura, com o esquema básico de imunização completo foi de 95,3% aos 12 meses, tendo sido mais elevada em um distrito com piores indicadores socioeconômicos ($p = 0,01$). A proporção de vacinas, segundo o tipo, aplicadas antes e após a idade recomendada foi de 0,9% e 32,2%, respectivamente. A cobertura do registro informatizado de imunização foi de 98% na amostra estudada. O sub-registro de doses aplicadas foi de 11% e a duplicidade de registro de 20,6% (LUHM; CARDOSO; WALDMAN, 2011).

O registro e acompanhamento individual das crianças vacinadas que está sendo implantado, poderá auxiliar no monitoramento das coberturas vacinais e identificar quais as reais necessidades da população e os motivos que geram a não adesão ao programa, por parte dos pais e responsáveis; bem como identificar o estado vacinal das crianças que apresentam agravos imunopreveníveis na população (BRASIL, 2011b; BRASIL, 2015a; BRASIL, 2011a).

A informatização do PNI foi desenvolvida pelo DATASUS, segundo especificação da CGPNI (Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações). O SI-PNI (Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização) é formado por um conjunto de sistemas dentre eles o API (Avaliação do Programa de Imunizações) que registra, por faixa etária, as doses de imunobiológicos aplicadas e calcula a cobertura vacinal, por unidade básica, município, regional, estado e país. Fornece informações sobre rotina (doses aplicadas e cobertura vacinal) e campanhas (doses aplicadas e cobertura vacinal), taxa de abandono e envio de boletins de imunização, dentre outros (BRASIL, 2012b). Todos estes registros devem auxiliar na avaliação detalhada do impacto das vacinas na população.

2.1.3.3 Impacto da vacina

Para a OMS, a avaliação de impacto é uma metodologia que engloba a identificação, predição e avaliação das esperadas mudanças nos riscos à saúde, causadas por um programa, em uma população definida. “Estas mudanças podem ser diretas e imediatas, indiretas ou tardias” (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014 p. 3). A avaliação do impacto do programa de imunização, tem sido recomendada, principalmente por se tratar de uma intervenção social com grandes investimentos e que têm efeitos importantes na saúde humana (MINDELL; BOLTONG; FORDE, 2008; BRASIL, 2015a).

O modelo para avaliar o programa de imunização foi desenvolvido, na década de 1980, pela OMS e adaptado pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), e vem sendo amplamente utilizado nos processos avaliativos de programas, cujo macro contexto apresenta perfis epidemiológicos, socioeconômicos, culturais e políticos diversificados. (ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD, 2014b).

Nos dias atuais, qualquer nova tecnologia de saúde, como uma vacina passa por sistemas formais de avaliação. As políticas e programas de saúde pública são intervenções complexas que operam múltiplas tecnologias e devem ser objeto de avaliações específicas. (BRASIL, 2004). Assim a avaliação do PNI pelo Programa Ampliado de Imunização da OMS (PAI) perpassa a obtenção de diferentes ações como os processos de planejamento e financiamento; organização das atividades; avaliação das coberturas vacinais; logística e comunicação social que visam à redução da ocorrência de determinadas doenças (BRASIL, 2015a; DOMINGUES; TEIXEIRA, 2013).

Mesmo com as avaliações internacionais de impacto, observa-se que no Brasil, principalmente por meio de programas de cooperação técnica internacional novos estudos sobre os custos e os benefícios conferidos pela introdução de novas vacinas vem sendo coordenados pelo Ministério da Saúde. Apresentar os custos da implantação de um imunobiológico é uma das etapas da avaliação do seu impacto na população. Pesquisas de custo-efetividade podem representar uma importante

estratégia para a obtenção de melhores resultados quando da aplicação de recursos no momento da introdução de um novo imunobiológico (MORAZ, 2015)

Para realização destas avaliações são utilizados diferentes tipos de estudo, dentre eles o estudo ecológico, (ROTHMAN; GREENLAND; LASH, 2011) que examina as mudanças na carga da doença ao longo do tempo (por exemplo, antes e após a introdução da vacinação de rotina). Este tipo comum de estudo pode ser desenvolvido a partir de diagnósticos em laboratório ou bancos de dados de grande escala contendo códigos de identificação ou a Classificação Internacional de Doenças (CID) (WIDDOWSON, 2007).

Avaliar impacto (do latim *impactus*) é avaliar a influência dos acontecimentos no decurso da história ou o “efeito de uma ação” (FERREIRA, 2010). É importante ter em mente que quando são realizadas avaliações de impacto, devem ser analisados os temas que integram o funcionamento e objetivos do programa. Isto não se circunscreve somente às coberturas vacinais (DOMINGUES; TEIXEIRA, 2013). Neste sentido, deve-se dar especial atenção às características do estado, ao processo de descentralização e da gestão dos serviços de saúde, permitindo o acesso por parte da população, uma vez que estes são aspectos fundamentais que intervêm de forma direta nos resultados (BRASIL, 2004).

Além disso, cada grupo social deve definir quais riscos são aceitáveis em função da doença e sua prevalência: caso a doença seja grave e sua incidência alta, como no caso da infecção pneumocócica, a tolerância para efeitos colaterais relacionados à implantação da vacina é maior. Entretanto, se a doença for infrequente ou sua gravidade mínima e existir intervenção terapêutica apropriada, então a tolerância aos efeitos colaterais poderá ser menor, o que vem ocorrendo em algumas regiões da Europa, nos últimos anos (BISH, et al, 2011).

Os estudos sobre a vacina pneumocócica conjugada têm apresentado o seu impacto na redução da incidência e da mortalidade nas infecções preveníveis pela vacina (otite média aguda, meningite, pneumonia, bacteremia dentre outras) (AFONSO, 2013; GRANDO, 2015); na economia e em anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) (SARTORI; de SOÁREZ; NOVAES, 2012); na eficácia (para todos os sorotipos presentes na vacina e a sorotipo-inespecífica) (GRANDO et al., 2015); na distribuição dos sorotipos e na susceptibilidade antimicrobiana do *Streptococcus pneumoniae* (BARROSO et al., 2012).

O PNI, no Brasil, tem avançado no controle, eliminação e nas propostas de erradicação das doenças imunopreveníveis

(DOMINGUES; TEIXEIRA, 2013). É importante lembrar que a determinação de como conduzir as estratégias de vacinação e a avaliação do impacto das mesmas, não são apenas decisões nacionais, porém são estabelecidas em nível mundial (ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD, 200). Atualmente, o programa avança tendo o cuidado de atender a todas as crianças no que se refere à manutenção de altas coberturas, homogeneidade e à inclusão de novas vacinas ao calendário básico de imunização. Dentre as novas vacinas instituídas pelo programa nos últimos anos, para as crianças menores de 5 anos estão a Vacina anti-meningocócica (contra doença meningocócica do tipo C) a Vacina contra poliomielite (Salk ou VIP) e a PCV10 (BRASIL, 2015b).

O futuro das vacinas está ligado a novas técnicas de fabricação, com o desenvolvimento progressivo de novos produtos cada vez mais benéficos e seguros. Trata-se de um campo que deverá evoluir muito em decorrência das mudanças rápidas no comportamento das doenças no mundo (VAZ CARNEIRO, 2011).

2.1.3.4 A vacina PCV

O primeiro estudo avaliando a proteção conferida pela PCV7 para a pneumonia foi realizado na Califórnia (EUA), incluindo 37.868 crianças que foram randomizadas para receber a vacina pneumocócica ou a vacina meningocócica. A proteção descrita foi de 4,3% para pneumonia com diagnóstico clínico e para pneumonias com diagnóstico radiológico foi de 20,5%, sendo utilizados os critérios de interpretação radiológica da Organização Mundial da Saúde (BEREZIN, 2012).

Em 2011, estudo realizado na Argentina (Mendoza, San Juan e Santiago del Estero), Colômbia (Cali) e no Panamá (Panama City), avaliando 11.875 crianças vacinadas com a PCV10 comparadas a 11.863 controles, mostrou conclusões semelhantes. A efetividade na prevenção de pneumonias foi de 7,5% para qualquer pneumonia, 10,5% para pneumonias com consolidação, 18,2% para pneumonias com consolidação ou proteína C reativa > 40 mcg/ml e proteção de 23,4% para casos com consolidação avaliados pelos critérios de interpretação radiológica da Organização Mundial da Saúde. (TREGNAGHI, et

al, 2014). Portanto, quanto mais específica é a definição de pneumonia, melhores são os resultados quanto a eficácia da vacina (BEREZIN, 2012).

A escolha da PCV10, no Brasil, se dá em função do perfil da doença pneumocócica no país e das possibilidades de implantação. A vacina PCV10 confere proteção contra doenças invasivas e otite média aguda causadas por *Streptococcus pneumoniae* dos seguintes sorotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2014), porém existem outros tipos da PCV

Segundo o “Memento Terapêutico” da PCV10 (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2014), a vacina deve ser administrada por via intramuscular. Os locais preferenciais são a região anterolateral da coxa nos lactentes ou o músculo deltoide em maiores de 2 anos. Em crianças de 6 semanas até 2 anos de idade, o esquema de vacinação primária inicialmente adotado no Brasil consistia em três doses de 0,5 ml, com um intervalo de 2 meses entre as doses. Uma dose de reforço era recomendada pelo menos 6 meses após a última dose do esquema primário e preferencialmente entre os 12 e 15 meses de idade. Em crianças de 7-11 meses de idade: o esquema de vacinação consistia em duas doses de 0,5 ml, com intervalo de dois meses entre as doses, o reforço era recomendado após 12 meses. Para crianças de 12-23 meses de idade o esquema consistia em duas doses com intervalo de 2 meses entre elas

A partir de 2016, após os primeiros estudos no Brasil sobre a efetividade da vacina, outro esquema vacinal está sendo implantado (Quadro 2) (BRASIL, 2015b).

Quadro 2 - Esquema vacinal PCV 10 Brasil, 2016.

Idade	Dose	Comentário
2 meses	Primeira	
4 meses	Segunda	
12 meses	Reforço	Poderá ser administrada até 4 anos

Fonte: Ministério da Saúde. Nota Informativa N° 149, de 2015.

Para as crianças entre 12 meses e 4 anos, não vacinadas, a orientação é administrar dose única independentemente da idade (BRASIL, 2015b).

A PCV10 pode ser administrada concomitantemente com as seguintes vacinas monovalentes ou combinadas: DTPa, vacina contra o sarampo rubéola caxumba e varicela, vacina meningocócica, vacina contra a poliomielite oral e vacina contra o rotavírus oral (AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS, 2014).

Resultado sobre a eficácia da vacina apresentado pela Fundação Oswaldo Cruz no “Memento Terapêutico”, Bio-Manguinhos descreve que a porcentagem de indivíduos com concentração de anticorpos $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$, um mês após a 3ª dose para cada um dos sorotipos presentes na vacina foi de Anti-4 100%; Anti-6B 79,0%; Anti-9V 99,5%; Anti-14 99,5%; Anti-18C 98,9%; Anti-19F 99,2% e Anti-23F 94,1%. A eficácia da vacina PCV10 contra a Doença Pneumocócica Invasiva (DIP) está baseada na comparação das respostas imunes aos sete sorotipos comuns entre a vacina PCV10 e a PCV7, para a qual a resposta agregada contra os 7 sorotipos comuns foi de 95,8%. Sendo a resposta imunológica aos três sorotipos adicionais da vacina, os sorotipos 1, 5 e 7F respectivamente 97,3%, 99,0% e 99,5%. (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2014; VERANI; DOMINGUES; MORAES, 2015). Estudo de Andrade e colaboradores (2014) também apresenta uma redução significativa no número de crianças portadoras do *Streptococcus pneumoniae* ao receber 2 doses da PCV10, (redução de 35.9% (95% CI: 4.2–57.1; $p=0.030$) e com 3 doses 44.0% (95% CI: 14–63.5; $p=0.008$).

Quanto à imunidade de grupo, ou imunidade indireta ou imunidade de rebanho (GODI; ALMEIDA, 2015), definida como a proteção indireta que uma população vacinada exerce sobre aquelas pessoas não vacinadas, a magnitude desta proteção depende da cobertura vacinal na comunidade, de maneira que se apenas uma pequena proporção da população está imunizada, a vacina conferirá pouca ou nenhuma imunidade de grupo de modo que a doença vai se manter entre os não vacinados (SAFADI; BEREZIN; OSELKA, 2012). Os cenários de avaliação do impacto das vacinas não devem ignorar este efeito que será maior quanto mais alta for a cobertura vacinal (ATIENZA MERINO, 2010). Porém, pesquisa realizada por Munoz-Almagro e colaboradores (2008) não evidenciaram redução na incidência de doença pneumocócica invasiva em crianças maiores de 5 anos, não vacinadas, após a introdução da PCV7. Este fato pode estar

relacionado às baixas coberturas vacinais com a terceira dose da PCV que em 2014 era de 44% na Europa. (SUBAIYA, et al, 2015).

Com algumas diferenças, estudos avaliam a eficácia individual de cada sorotipo contido na vacina e a eficácia geral (BARROS et al, 2012; CAIERÃO et al., 2014; MENEZES et al., 2011; DOMINGUES et al., 2014; MOTT et al., 2014). Quando a proposta é estudar o impacto da vacina, os resultados são divididos em impacto na incidência de meningite (dos SANTOS et al., 2015), pneumonia, otite média aguda e Doença Invasiva Pneumocócica (DIP) (CAIERÃO et al., 2014), e impacto na mortalidade por meningite, pneumonia e DIP. Sendo um aspecto importante a prevalência dos diferentes sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* no país ou região em que foi realizado o estudo.

O impacto direto da PCV10 sobre a DPI, varia entre os países e estima-se que oscile entre 54% e 88%, dependendo da proporção de DPIs causadas pelos sorotipos contidos na vacina. (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2014). Os 10 sorotipos do pneumococo incluídos nesta vacina representam a maioria dos sorotipos causadores da doença no Brasil (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2014), e na Europa, cobrindo aproximadamente 56% a 90% da DPI, em crianças menores de 5 anos de idade (KAYE et al., 2009). Nesta faixa etária, os sorotipos 1, 5 e 7F representam 3,3% a 24,1% das DPIs, dependendo do país e período de tempo estudado. (AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS, 2014).

Esta vacina vem sendo utilizada em diferentes países, porém com algumas variações a depender dos sorotipos de estreptococos existentes em cada região (Quadro 3). Até o final de 2012 ela havia sido implantada em 88 países, (uma cobertura mundial estimada de 19%) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014b).

As coberturas vacinais e os esquemas adotados em diferentes regiões são aspectos que devem ser estudados com cuidado. Regiões com baixas coberturas vacinais podem não apresentar alterações no perfil das doenças imunopreveníveis o que não pode ser caracterizado como ineficiência da vacina.

Quadro 3 - Vacinação contra *Streptococcus pneumoniae*: ano de introdução, tipo de vacina, cobertura vacinal e eficácia e efetividade em países latino-americanos, 2011. (Continua)

País*	Vacina PCV**	Ano de introdução da vacina	Cobertura Vacinal 2011***	Estudos referentes à introdução da PCV
América Latina	PCV 7 PCV 10 PCV13	2008	Variou de 54% a 98%	<p>Estudo identificou redução de 23% (9-36%) nos casos de pneumonia com confirmação radiológica (TREGNAGHI, et al, 2014).</p> <p>A vacina pode reduzir 47% da meningite pneumocócica que ocorre na região e 68% da pneumonia pneumocócica em crianças latino-americanas com menos de dois anos. Para crianças com menos de cinco anos a vacina deverá prevenir: 700.000 casos de otite média aguda; 176.000 casos de pneumonia positiva clínica e radiológica e 2.800 casos de septicemia e meningite. Ao todo poderão ser prevenidas cerca de 10.000 mortes por ano em menos de cinco anos ou cerca de 53% das mortes devido à doença pneumocócica. (SIMPÓSIO INTER. D. PNEUMOCÓCICA E INFLUENZA, 2007).</p>

Quadro 3 - Vacinação contra *Streptococcus pneumoniae*: ano de introdução, tipo de vacina, cobertura vacinal e eficácia e efetividade em países latino-americanos, 2011. (Continua)

País*	Vacina PCV**	Ano de Introdução da vacina	Cobertura Vacinal em 2011***	Estudos referentes à introdução da PCV
Argentina	PCV 13	2012	Não se aplica	Eficácia máxima conferida pela vacina foi de 25% na redução dos casos de pneumonia hospitalizados, 4,3% nos casos de pneumonia em tratamento ambulatorial e 76,29% nas DIP (MARTI et. al., 2013)
Brasil	PCV10	2010	81,5%	Declínios significativos nas internações por pneumonia foram observados após a implantação da vacina PCV10 em Belo Horizonte (28,7%), Curitiba (23,3%), e Recife (27,4%), mas não em São Paulo e Porto Alegre. (AFONSO, 2013) Crianças que receberam 2 e 3 doses da PCV10 apresentaram redução significativa no transporte dos sorotipos vacinais igual a 35,9% (IC 95%: 4,2-57,1; p 0,030) e 44,0% (IC 95%: 14-63,5; p = 0,008), respectivamente, quando comparadas com crianças não vacinadas (ANDRADE, 2014).

Quadro 3 - Vacinação contra *Streptococcus pneumoniae*: ano de introdução, tipo de vacina, cobertura vacinal e eficácia e efetividade em países latino-americanos, 2011. (Continua)

País*	Vacina PCV**	Ano de Introdução da vacina	Cobertura Vacinal em 2011***	Estudos referentes à introdução da PCV
Chile	PCV10	2011	54,0%	Eficácia máxima conferida pela vacina foi de 25% na redução dos casos de pneumonia hospitalizados, 4,3% nos casos de pneumonia em tratamento ambulatorial e 71,6% nas DIP (MARTI et al, 2013)
Colômbia	PCV10	2010	69,8% (2ª dose)	Eficácia máxima conferida pela vacina foi de 25% na redução dos casos de pneumonia hospitalizados, 4,3% nos casos de pneumonia em tratamento ambulatorial e 80,41% nas DIP (MARTI et al, 2013). Introdução da PCV13, em vez de PCV10 reduziria doenças e mortes com um LYG maior, mas a PCV10 apresenta menor custo para o sistema de saúde devido ao seu maior impacto na prevenção de OMA (CASTAÑEDA-ORJUELA et.al, 2012)
Costa Rica*	PCV 13	2009	78,0%	Passou de PCV7 a PCV13 em 2011.
Equador*	PCV10	2010	71,0%	Passou de PCV7 a PCV10 em 2011.
El Salvador*	PCV 13	2010	98,0%(2ª dose)	Passou de PCV7 a PCV13 em 2011.

Quadro 3 - Vacinação contra *Streptococcus pneumoniae*: ano de introdução, tipo de vacina, cobertura vacinal e eficácia e efetividade em países latino-americanos, 2011. (Continua)

País*	Vacina PCV**	Ano de Introdução da vacina	Cobertura Vacinal em 2011***	Estudos referentes à introdução da PCV
Honduras*	PCV 13	2011	78,0%	
México	PCV10 PCV 13	2008	97,8%	Eficácia máxima conferida pela vacina foi de 25% na redução dos casos de pneumonia hospitalizados, 4,3% nos casos de pneumonia em tratamento ambulatorial e 67,73% nas DIP (MARTI et. al., 2013). Estudo sobre doença pneumocócica em um hospital do México evidenciou diminuição de 54% para 5,6% no número de casos associados aos sorotipos vacinais após a introdução da PCV7, porém ocorreu a implementação dos sorotipos 7F e 19A (47% e 33%, respectivamente) (CHACON-CRUZ et. al., 2012).
Panamá**	PCV 13	2010	61,8%	Passou de PCV7 a PCV13 em 2011.
Paraguai*	PCV10	2012	55,0% (julho 2012)	

Quadro 3 - Vacinação contra *Streptococcus pneumoniae*: ano de introdução, tipo de vacina, cobertura vacinal e eficácia e efetividade em países latino-americanos, 2011. (Continua)

País*	Vacina PCV**	Ano de Introdução da vacina	Cobertura Vacinal em 2011***	Estudos referentes à introdução da PCV
Nicarágua	PCV 13	2011	56,0%	A taxa de incidência ajustada de hospitalização por pneumonia no período pré-vacina (2008-2010) contra o período pós-vacina (2011-2013) foi de 0,67 (0,59 -0,75) entre crianças e 0,74 (0,67-0,81) entre as crianças de 1 ano. A taxa de incidência ajustada para visitas ambulatoriais por pneumonia foi de 0,87 (0,75-1,01) entre as crianças, e 0,84 (0,74, 0,95) na faixa etária de 1 ano. A taxa de incidência ajustada para a mortalidade infantil foi de 0,67 (0,57-0,80). Observou-se, também, menores taxas de visitas às unidades de saúde por pneumonia entre as faixas etárias (de 2 a 4 anos e de 5 a 14 anos de idade) não elegível para receber PCV13 (BECKER-DREPS et. al., 2014).

Quadro 3 - Vacinação contra *Streptococcus pneumoniae*: ano de introdução, tipo de vacina, cobertura vacinal e eficácia e efetividade em países latino-americanos, 2011. (Continua)

País*	Vacina PCV**	Ano de Introdução da vacina	Cobertura Vacinal em 2011***	Estudos referentes à introdução da PCV
Peru	PCV10	2009	81,9%	<p>Passou de PCV7 a PCV10 em 2011. Eficácia máxima conferida pela vacina foi de 25% na redução dos casos de pneumonia hospitalizados, 4,3% nos casos de pneumonia em tratamento ambulatorial e 69,99% nas DIP. O maior efeito foi observado na prevenção dos casos de meningite pneumocócica (27%) e a proporção de óbitos evitados anualmente foi de 18%. No geral, os benefícios alcançados com a vacinação resultaram em uma perda QALY menor de 15% (MARTI et. al., 2013).</p> <p>Os resultados deste estudo de modelagem sugerem que com a vacinação espera-se evitar cerca de 28,1% (PCV7) e 38,6% (PCV13) das mortes atribuídas a DPI, a meningite e a bacteremia no Peru (GOMEZ et. al., 2013)</p>

Quadro 3 - Vacinação contra *Streptococcus pneumoniae*: ano de introdução, tipo de vacina, cobertura vacinal e eficácia e efetividade em países latino-americanos, 2011. (Conclusão)

País*	Vacina PCV**	Ano de Introdução da vacina	Cobertura Vacinal em 2011** *	Estudos referentes à introdução da PCV
Uruguai	PCV 13	2008	92,0%	<p>Passou de PCV7 a PCV13 em 2010.</p> <p>Estudo comparou a incidência de pneumonia em crianças menores de 5 anos hospitalizadas antes e após a implantação da PCV7 e PCV 13 (2009 – 2011) evidenciando uma redução nas taxas de incidência de até 59%. (HORTAL et al., 2012).</p> <p>Estudo caso-controle evidenciou a eficácia da PCV7 na redução da DIP de 91,3% (IC 95%: 46,4, 98,6) em crianças <5 anos com 1 dose e 94,8% (IC 95%: 43,1, 99,5) para aquelas que receberam ≥ 2 doses. (PICÓN, et. al., 2013)</p> <p>Estudo com o objetivo de descrever a etiologia da pneumonia adquirida na comunidade (PAC) em crianças de 0-14 anos de idade internadas em um Hospital Pediátrico, entre 2003 e 2012 descreve redução de 92,4% nas taxas de PAC, sem elevação da ocorrência da doença por outros agentes. (PÍREZ, 2014).</p>

Fonte: Pesquisa do autor.

Notas: *Não foram localizados estudos avaliando a introdução da vacina PCV.

**PCV Pneumococcal Conjugate Vaccine.

***Organización Panamericana de la Salud, 2012.

Um dos problemas que pode ocorrer com a introdução de uma nova vacina, como a PCV10, em um país com elevadas coberturas vacinais e acesso universal a vacina é a alteração nos sorotipos circulantes (CAIERÃO et al., 2014). Este rearranjo pode ocorrer apenas no grupo vacinado, porém em um segundo momento também poderá interferir na ocorrência da doença nos grupos não vacinados. Estudo realizado do Alaska identificou uma redução de 67% nos casos de DPI nos primeiros 3 anos após a introdução da vacina PCV7 (2001-2003), entre crianças indígenas menores de dois anos. No entanto, foi observado um aumento de 82% na incidência de DPI já a partir do quarto ano. Neste período foi possível observar que, ao mesmo tempo em que ocorria uma diminuição de 96% na doença causada pelos sorotipos incluídos na PCV7 outros sorotipos anteriormente menos frequentes, eram responsáveis pela ocorrência da doença na população (SINGLETON et al., 2007).

Acompanhar o comportamento das doenças causadas pelo *Streptococcus pneumoniae* após a introdução da vacina é uma das funções do PNI.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o impacto da vacina conjugada contra *Streptococcus pneumoniae* (PCV10) do Programa Nacional de Imunização em crianças menores de cinco anos no Estado de Santa Catarina após sua implantação.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar a taxa de mortalidade por pneumonia em crianças menores de cinco anos, nos quatro anos anteriores (2006 a 2009) e cinco anos posteriores (2010 a 2014) à implantação da vacina conjugada contra *Streptococcus pneumoniae* (PCV10) nas macrorregiões do estado de Santa Catarina.

- Analisar a cobertura vacinal, com a vacina conjugada contra *Streptococcus pneumoniae* (PCV10) em crianças menores de cinco anos, nas macrorregiões do estado de Santa Catarina entre 2010 e 2014.

- Descrever a variação em internação hospitalar por pneumonia em crianças menores de cinco anos no estado de Santa Catarina, nos quatro anos anteriores (2006 a 2009) e cinco anos posteriores (2010 a 2014) à implantação da vacina conjugada contra *Streptococcus pneumoniae* (PCV10), nas macrorregiões do estado.

- Descrever o custo da vacina conjugada contra *Streptococcus pneumoniae* (PCV10) a partir das internações hospitalares e mortalidade por pneumonia no estado de Santa Catarina.

4 MÉTODO

Neste capítulo será apresentado o percurso metodológico adotado ao longo da pesquisa, por meio do delineamento do estudo, da descrição da área, da população de referência, da definição das variáveis, do método de coleta, processamento e análise dos dados e dos critérios éticos da pesquisa.

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Este estudo caracteriza-se por ser um estudo ecológico, realizado com dados provenientes do DATASUS (Departamento de Informática do SUS) e do SI-PNI (Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações) do Ministério da Saúde nos anos de 2006 a 2014. O Departamento de Informática do SUS (DATASUS) é um órgão em âmbito nacional que tem como objetivo prover as informações e oferecer suporte de informática, necessário ao processo de planejamento, operação e controle do Sistema Único de Saúde, através da manutenção de bases de dados nacionais. (BRASIL, 2012b; BRASIL, 2012c).

Este delineamento ecológico, cuja unidade de análise é o grupo, pode ser classificado em duas dimensões: quanto ao método de medida de exposição em etiológico pois a variável de exposição primária foi mensurada e incluída na análise (morte e internação) e quanto ao método de agrupamento como um delineamento misto (delineamento de grupos múltiplos - lugar e tempo) (ROTHMAN; GREENLAND; LASH; 2011).

Trata-se de um estudo observacional visando avaliar o impacto da vacinação conjugada contra *Streptococcus pneumoniae* em crianças menores de 5 anos a partir de avaliações na mortalidade e internações hospitalares por pneumonia no estado de Santa Catarina no período compreendido entre janeiro de 2006 a dezembro de 2014. Observacional pois simplesmente observa-se as características da doença e sua evolução, sem intervir ou modificar qualquer aspecto estudado (ROTHMAN; GREENLAND; LASH; 2011).

Para melhor avaliação do impacto da PCV10 foi utilizado o delineamento tipo “antes e depois”. O período prévio à

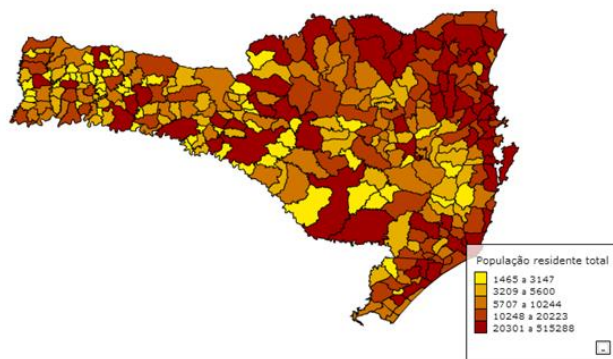
implantação da vacina (janeiro de 2006 a dezembro de 2009) foi considerado como período pré-vacinal, e a fase posterior (janeiro de 2010 a dezembro de 2014), como período pós-vacinal.

A escolha do período se dá em função do momento em que a vacina foi implantada em Santa Catarina, março de 2010.

4.1.1 Descrição da área de estudo

O estudo foi realizado no estado de Santa Catarina, situado ao sul do Brasil. Tendo como população residente, segundo o Censo Demográfico 2010, 6.248.436 pessoas, sendo 81.608 crianças menores de um ano e 324.137 crianças de 1 a 4 anos de idade com uma taxa de mortalidade infantil para 2010 de 17,38 óbitos por mil nascidos vivos, (Figura 8) (BRASIL; 2011b).

Figura 8 - População residente, segundo os municípios, Santa Catarina – 2010.

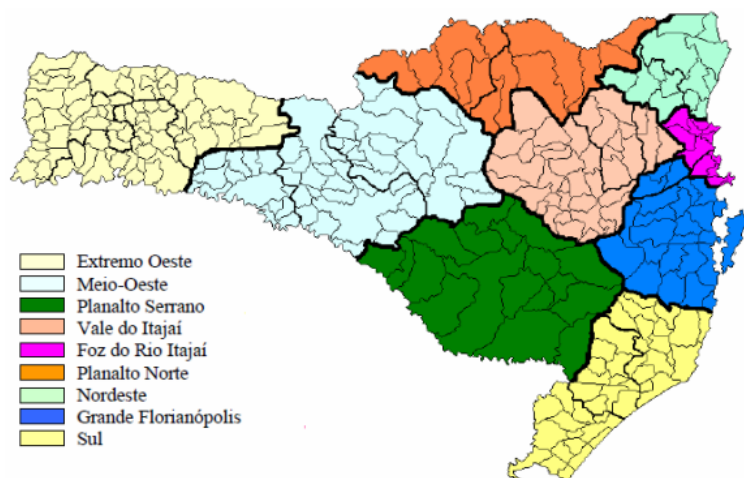


Fonte: IBGE. Sinopse do censo Demográfico 2010.

O estado de Santa Catarina está dividido em mesorregiões e macrorregiões. O IBGE caracteriza a mesorregião, como uma área específica de uma das unidades da federação, organizada segundo espaço geográfico e processo social. Cada mesorregião tem o seu espaço definido e é construída ao longo do tempo pela sociedade. (BRASIL, 2014; BRASIL, 2011b).

Criadas pelo IBGE (BRASIL, 2014), as mesorregiões, são utilizadas nas avaliações dos estados e não estão relacionadas as macrorregionais de saúde do estado (CONSELHO ESTADUAL DE SANTA CATARINA, 2009). Em Santa Catarina elas estão assim distribuídas: Extremo Oeste; Meio Oeste; Vale do Itajaí; Foz do Rio Itajaí; Sul; Grande Florianópolis; Nordeste; Planalto Norte e Planalto Serrano. (BRASIL, 2014) (Figura 9).

Figura 9 - Mapa com a configuração das Macrorregiões de Saúde de Santa Catarina.



Fonte: Conselho estadual de Saúde, <http://www.saude.sc.gov.br>.

No estado de Santa Catarina utiliza-se também a denominação de macrorregião de saúde, sendo estas organizadas e estruturadas para atender à Média Complexidade, à Alta Complexidade Ambulatorial e a rede Hospitalar com um mínimo de 300.000 habitantes para cada macrorregional. (CONSELHO ESTADUAL DE SANTA CATARINA, 2009).

A população dos 295 municípios catarinenses corresponde a 3,3% do total brasileiro, com destaque para os municípios de Joinville e Florianópolis com as maiores populações e Santiago do Sul, com a 11ª menor população do Brasil, com 1.365 habitantes (BRASIL, 2014).

Quanto à população menor de 5 anos de idade, esta vem diminuindo a sua participação no total do estado, passando de 11,1% em 1991 para menos de 6,5% em 2010, como uma consequência natural do declínio da fecundidade (PEIXOTO; LAPA; QUEVEDO, 2015). Este declínio é mais evidente nas macrorregiões litorâneas (Grande Florianópolis, Vale do Itajaí e Sul) e é menos intenso no Planalto Norte e Planalto Serrano (PEIXOTO; LAPA; QUEVEDO, 2015).

4.1.2 População do Estudo

A população base para o estudo foram todas as crianças menores de cinco anos residentes em Santa Catarina entre 2006 e 2014. No Censo Demográfico de 2010 foram identificadas 405.745 crianças menores de cinco anos, sendo 81.608 menores de um ano (BRASIL, 2016).

A coleta de dados foi por município de residência e posteriormente esses foram agrupados por macrorregião. Dos 295 municípios apenas 293 permaneceram na avaliação final uma vez que não foram incluídos os dois municípios que tiveram o seu território desmembrado durante o período de análise. Todos os dados referentes aos dois municípios foram incluídos no município de origem.

4.1.3 Indicadores para a composição do estudo.

Este estudo foi desenvolvido com a utilização dos seguintes indicadores: (Quadro 4).

Quadro 4 – Caracterização dos dados coletados nos Sistemas de Informação, Brasil. (Continua)

Dados Período 2006 a 2014	Fonte de dados	Indicador
Internação Hospitalar* por município de residência CID capítulo X; códigos J12-J18; em crianças de 0 a 4 anos	Sistema de informação Hospitalar (SIH-SUS) da Diretoria de Planejamento, Controle e Avaliação do SUS.	Taxa de internação hospitalar por pneumonia em crianças menores de 1 anos. Taxa de internação hospitalar por pneumonia em crianças menores de 1 a 4 anos. Taxa de internação hospitalar por pneumonia em crianças menores de 5 anos.
Tempo de internação em dias; em crianças de 0 a 4 anos	Sistema de informação Hospitalar (SIH-SUS) da Diretoria de Planejamento, Controle e Avaliação do SUS.	Taxa de permanência hospitalar por pneumonia em menores de 5 anos.
Óbito* causado por Pneumonia em crianças de 0 a 4 anos.	Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) para causa básica, DATASUS.	Taxa de mortalidade infantil por pneumonia. Taxa de mortalidade por pneumonia em crianças de 1 a 4 anos. Taxa de mortalidade por pneumonia em menores de 5 anos.
IDH** (Índice de Desenvolvimento Humano) por município.	Relatório do Desenvolvimento Humano de 2010 Publicado pelo Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD); http://unp.un.org .	IDH (Índice de Desenvolvimento Humano) por macroregião.

Quadro 4 – Caracterização dos dados coletados nos Sistemas de Informação, Brasil. (Conclusão)

Dados Período 2006 a 2014	Fonte de dados	Indicador
Doses aplicadas PCV10*** por município	Sistema de Informação do PNI, DATASUS e da Diretoria de Vigilância Epidemiológica do Estado de Santa Catarina (DIVE/SC)	Cobertura vacinal com terceira dose da vacina (número de terceiras doses aplicadas/nascidos vivos * 100).
Cobertura estimada da população residente pelas equipes da atenção básica à saúde	Sistema de Informação do Estado de Santa Catarina (DIVE/SC).	Cobertura da atenção básica
Custo do tratamento	Custo médio da Autorização de Internação Hospitalar (AIH) por pneumonia do Sistema Único de Saúde (SUS), descritos no DATASUS.	Custo corrigido pelo IPCA
Custo da PCV10	O custo de referência de cada dose da PCV10 produzida pela Fiocruz (Ministério da Saúde).	Custo da vacina****número de doses aplicadas por ano.

Fonte: Pesquisa do autor.

Notas: *Internações e óbitos em crianças menores de cinco anos com diagnóstico de Pneumonia como causa básica do óbito, (Classificação Internacional de Doenças (CID): capítulo X; códigos J12-J18; título: doenças do aparelho respiratório), no período compreendido entre janeiro de 2006 e dezembro de 2014.

***O Índice de Desenvolvimento Humano tem como objetivo medir o grau de desenvolvimento econômico e a qualidade de vida oferecida à população. O relatório anual de IDH é elaborado pelo Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD), órgão da ONU. Este índice é calculado com base em dados econômicos e sociais. O IDH vai de 0 (nenhum desenvolvimento humano) a 1 (desenvolvimento humano total). Quanto mais próximo de 1, mais desenvolvido é o país. Este

índice também é usado para apurar o desenvolvimento de cidades, estados e regiões. Para o cálculo do IDH são utilizadas as seguintes informações: educação (anos médios de estudos), longevidade (expectativa de vida da população) e Produto Interno Bruto per capita (UNICEF, 2013c).

******Dados de cobertura vacinal do SIS-API (Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações), em crianças menores de um ano de idade, vacinadas na rede pública e privada de saúde com a vacina conjugada contra *Streptococcus pneumoniae* do Programa Nacional de Imunização do Estado de Santa Catarina distribuídos por regional de saúde; no período compreendido entre março de 2010 e dezembro de 2014.

*******Valor Unitário da vacina segundo MS 2010-\$30,80; 2011/2012 - \$31,29; 2013 – \$33,01 e 2014-\$34,92 (DOMINGUES, 2014). Custo da PCV10 em 2014 \$48,20 (Centro Colaborador do SUS: Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde, 2015)

4.2 VARIÁVEIS

4.2.1 Variável Dependente

Para o presente estudo foram consideradas variáveis dependentes os seguintes indicadores:

- Taxa de mortalidade infantil por pneumonia, período: 2006-2014.
- Taxa de mortalidade por pneumonia em crianças de 1 a 4 anos, período: 2006-2014.
- Taxa de internação por pneumonia, lista morbidade CID X: pneumonia, faixa etária menores de 1 ano, período: 2006-2014.
- Taxa de internação por pneumonia, lista morbidade CID X: pneumonia, faixa etária entre 1 e 4 anos, período: 2006-2014.

A mortalidade por pneumonia descrita como causa morte foi avaliada inicialmente a partir da “Causa da morte parte I ou Causa da morte parte II” que será definida como os óbitos notificados ao Sistema de Informação sobre Mortalidade SIM cuja causa básica é a pneumonia, (CID X; códigos J12-J18) ocorridos em crianças menores de 5 anos residentes em Santa Catarina

4.2.2 Variáveis Independentes

As variáveis independentes selecionadas para este estudo são:

- Ano calendário: 2006 a 2014. Período pré-vacinal (2006-2009), período de implantação da vacina (2010) e período pós-vacinal (2011-2014).
- Coberturas vacinais por PCV10; período, 2010-2014.
- Total de leitos disponíveis em julho de cada ano no período 2006-2014, (apenas os leitos dos estabelecimentos cadastrados no CNES com a situação de ativos a partir de julho de 2006).
- Taxa média de permanência hospitalar por pneumonia lista morbidade CID X: pneumonia, faixa etária menores de 1 ano e de 1 a 4 anos, período: 2006-2014 por município de residência. (Razão entre o total de dias de internação referentes às AIHs no período em menores de 1 ano, contados os dias entre a baixa e a alta pelo total de internações e o número de internações no período).
- IDH (Índice de Desenvolvimento Humano) por município (2000) dados da OMS calculados a partir do Censo de 2010 (ATLAS, 2013), (variável de controle de acesso aos serviços de saúde).
- Cobertura estimada da população residente pelas equipes da atenção básica à saúde (DIVE/SC), (variável de controle de acesso aos serviços de saúde). Número médio mensal de equipes da atenção básica à saúde, para cada 3.000 pessoas, em relação à população total residente no município e ano avaliado (BRASIL, 2012b). Considera-se adequado haver pelo menos uma equipe da atenção básica à saúde para cada 3.000 pessoas residentes (BRASIL, 2012b).

A estratificação para análise em mortalidade infantil e mortalidade em crianças de 1 a 4 anos se fez necessária uma vez que a vacina é aplicada no primeiro ano de vida e a incidência de pneumonia é maior em menores de 1 ano (GRANDO et al, 2015; PÍREZ, 2014).).

4.2 COLETA, PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Através da pesquisa bibliográfica foi realizada a revisão teórica do tema abordado. Pela técnica de pesquisa documental, foram

coletados dados de arquivos de instituições públicas, mais especificadamente do DATASUS, SI-PNI, DIVE e IBGE. Os dados referem-se às declarações de óbito (BRASIL, 2009), internações hospitalares, leitos hospitalares e custo das internações, mapas de cobertura vacinal, Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) (ATLAS, 2013) e cobertura pela atenção básica (BRASIL, 2012b).

Os dados de custo do tratamento no ambiente hospitalar estão baseados nos custos da Autorização de Internação Hospitalar (AIH) do Sistema Único de Saúde (SUS), descritos no DATASUS (BRASIL, 2014). Todos os custos foram aplicados no ano em que a criança foi internada por pneumonia. A AIH é o valor de referência nacional mínimo definido pelo Ministério da Saúde para remuneração do procedimento. O valor da internação hospitalar compreende: serviços hospitalares (diárias, taxas de salas, alimentação, higiene, pessoal de apoio ao paciente no leito, materiais, medicamentos e serviços auxiliares de diagnose e terapia (exceto medicamentos e exames especiais); e serviços profissionais que correspondem à fração dos atos profissionais (médicos), que atuaram na internação. Disponível no Sistema de Informação Hospitalar em: idsus.saude.gov.br (BRASIL, 2014; BRASIL, 2016).

A finalidade do Sistema de Internação Hospitalar é registrar todos os atendimentos provenientes das internações hospitalares financiadas pelo SUS, para gerar os relatórios que permitem aos gestores efetuar o pagamento aos estabelecimentos de saúde (BRASIL, 2014).

No Brasil, em 2013, em torno de 65,7% das pessoas internadas em hospitais por 24 horas ou mais, tiveram esse atendimento realizado por meio do Sistema Único de Saúde e registrado no Sistema de Informação Hospitalar do SUS. Sendo que, entre os menores de 17 anos de idade a taxa de hospitalização pelo SUS foi ainda maior, em torno de 75,2% (BRASIL, 2015c).

A análise do custo para comparação em um horizonte de tempo de 9 anos se baseou na seguinte fórmula:

$$Custo = (A/B) - 1 * 100.$$

Onde:

A = Custo total projetado com a vacinação e com as internações por pneumonia ocorridas durante o horizonte da análise 2011 – 2014.

B = custo total da internação por pneumonia durante o horizonte da análise 2006 – 2009.

Observação: O ano de 2010 foi excluído da análise uma vez que foi o ano de implantação da vacina.

O ajuste do custo médio por internação foi realizado pelo Sistema Nacional de Índices de Preços ao Consumidor (SNIPC), sistema que realiza a produção contínua e sistemática de índices de preços ao consumidor, para efeito de avaliação tem-se como unidade de coleta os estabelecimentos comerciais e de prestação de serviços, concessionária de serviços públicos e domicílios (IBGE, 2016). O IPCA é o indicador oficial do Governo Federal para aferição das metas inflacionárias (IBGE, 2016). O período de coleta do IPCA é do dia 01 a 30 do mês de referência. (BRASIL, 2014; IBGE, 2016). Para a correção foi utilizado o valor da AIH média do ano de referência corrigido para o mês de julho do ano de 2014, nas sete regiões e para todo o estado. Para o custo da vacina não foi realizado ajuste pois o valor de referência refere-se ao preço nos 5 anos (BRASIL, 2016), além do valor apresentado para o ano de 2015 considerando-se o ICMS de 18%. Disponível em www.portal.anvisa.gov.br; (GODOI, 2015; DOMINGUES, 2014).

Os bancos foram agrupados utilizando o código e o nome dos municípios do estado, permitindo relacionar os quatro bancos e criar um banco único, planilha no aplicativo Microsoft Excel. Os dados agrupados inicialmente por município, foram analisados com auxílio do programa TabWin, que permite integrar as bases de dados do DATASUS e extrair informações relevantes, calcular indicadores e visualizar os dados através de gráficos e mapas.

Posteriormente os municípios foram agrupados por Macrorregião, (Oeste; Itajaí; Grande Florianópolis; Sul; Nordeste, Planalto Norte e Planalto Serrano) uma vez que o estado apresenta um grande número de municípios com população menor que 5.000 habitantes (36,86% segundo o censo de 2010) o que pode interferir nos resultados.

Os dados agregados por macrorregião permitem suavizar as flutuações relacionadas a eventos raros, como a pneumonia em pequenas populações. Observa-se que um óbito ou uma criança não vacinada em municípios pequenos eleva a taxa de mortalidade e reduz a cobertura vacinal acentuadamente acarretando interpretações distorcidas em estudos ecológicos (ROTHMAN, GREENLAND, LASH, 2011).

Foram estimadas também as taxas de mortalidade por pneumonia, internação por pneumonia e taxa de permanência hospitalar por pneumonia ao longo do período analisado.

A variação das taxas anuais de mortalidade e internação foram expressas através do coeficiente da regressão de Poisson para cada período separadamente, sendo o número de óbitos e internações por pneumonia a variável dependente e o ano calendário a variável independente, sempre ajustado por número de nascidos vivos e número de crianças entre 1 e 4 anos. Nos cinco anos em que a vacina foi aplicada, acrescentou-se a cobertura vacinal para cada ano como outra variável independente.

Em seguida, calculou-se a razão das taxas (RT) antes versus depois do início da vacinação para cada região e para o estado como um todo, usando a fórmula $[100 \times (RT-1)]/RT$, ou seja, a diferença percentual das taxas. A variação da RT foi calculada via simulação da distribuição normal das taxas anuais com base nos parâmetros obtidos via regressão de Poisson.

A análise estatística mais detalhada foi realizada no programa Stata/SE 11.0 (*Stata Corp., College Station, Estados Unidos*). Para a análise descritiva, foram elaboradas tabelas e representações gráficas da tendência temporal das taxas de mortalidade e internação por ano no período por macrorregião.

Para análise dos fatores associados a razão da taxa de internação foi utilizada a regressão de Poisson. A variável dependente foi o número de internações por região. As variáveis independentes foram cobertura vacinal, cobertura da atenção básica, leitos por mil habitantes e IDH. A variável de exposição foi o número de crianças menores de 5 anos, extratificadas por idade (nascidos vivos e crianças de 1 a 4 anos) de cada região. As variáveis independentes foram incluídas no modelo independente do resultado da análise bruta. O nível de significância adotado foi a probabilidade de erro tipo I menor que 0,05 (rejeição da hipótese nula quando essa é verdadeira) (ROTHMAN; GREENLAND; LASH, 2011).

Quadro 5 - Variáveis dependentes e independentes utilizadas ao longo do estudo.

Objetivo	Variável Dependente	Variáveis Independentes
Analisar a taxa de mortalidade por pneumonia em crianças menores de 5 anos, nos quatro anos anteriores (2006 a 2009) e cinco anos posteriores (2010 a 2014) à implantação da PCV10 nas macrorregiões de Santa Catarina.	Taxa de mortalidade por pneumonia em menores de 5 anos, estratificado por idade (nascidos vivos e crianças de 1 a 4 anos) e por macrorregião.	Ano calendário: 2006 a 2014. Período pré-vacinal (2006-2009), e período pós-vacinal (2010-2014).
Analisar a cobertura vacinal, com a PCV10 em crianças menores de um ano, nas macrorregiões de Santa Catarina entre 2010 e 2014	Cobertura Vacinal com a PCV10 em crianças menores de um ano.	Ano calendário: 2010 a 2014. Municípios das macrorregiões entre 2010 e 2014.
Descrever a variação da internação hospitalar por pneumonia em crianças menores de cinco anos, nos quatro anos anteriores (2006 a 2009) e cinco anos posteriores (2010 a 2014) a implantação da PCV10, nas macrorregiões do estado.	Taxa de internação hospitalar por pneumonia em menores de 1 ano, estratificado por macrorregião. Taxa de internação hospitalar por pneumonia entre 1 e 4 anos, estratificado por macrorregião	Ano calendário: 2006 a 2014. Período pré-vacinal (2006-2009) e período pós-vacinal (2010-2014). Cobertura PCV10. Cobertura pela atenção básica; leitos disponíveis por 1.000 habitantes e IDH (variáveis de controle para avaliar o acesso aos serviços de saúde).
Descrever o custo da PCV10 e o custo das internações hospitalares por pneumonia no estado de Santa Catarina.	Custo da vacina PCV10. Custo da internação por pneumonia em menores de 5 anos, estratificado por idade e por macrorregião.	Período pré-vacinal, ano de implantação (2010) e período pós-vacinal. Cobertura PCV10. Dias de permanência. Taxa de mortalidade por pneumonia <5 anos. Taxa de internação por pneumonia <5 anos.

Fonte: Pesquisa do autor.

A redação final dos dos artigos foi assim caracterizada:

Quadro 6 - Apresentação dos artigos propostos.

Artigo	Desfecho	Exposição principal	Variáveis de controle
Artigo 1	Taxa anual de internação por pneumonia	Cobertura vacinal por PCV10	Leitos disponíveis para internação; IDH; Cobertura pela Atenção Básica
Artigo 2	Custo das Internações por Pneumonia Custo da PCV10	Cobertura vacinal por PCV10	Taxa de internação por pneumonia; Taxa de mortalidade por pneumonia; Média de permanência hospitalar;

Fonte: Pesquisa do autor.

4.3.1 Vieses e limitações da pesquisa

A presente pesquisa está sujeita a ocorrência de viés de informação visto que, a coleta dos dados foi realizada a partir do banco de dados de diferentes sistemas de informação. Sabe-se que, apesar da orientação constante das Secretarias Estaduais de Saúde e do Ministério da Saúde quanto à necessidade de dados fidedignos, visto que as principais exigências epidemiológicas de um sistema de informação são exatidão e consistência (ROTHMAN; GREENLAND; LASH, 2011), ainda são encontradas falhas nos registros do DATASUS (PEDROSA; SARINHO; ORDONHA, 2007).

Quando se trata da declaração de óbito, um dos mais importantes seria o erro de classificação da causa básica, levando à redução ou ao aumento do número de casos, porém a OMS e o MS do Brasil através do Programa de Controle das Infecções Respiratórias Agudas (IRA) acompanham os casos de pneumonia reduzindo a ocorrência de erros (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

Pesquisa realizada por Mendonça; Drumond e Cardoso, (2010) apresentam como principais problemas relacionados ao correto preenchimento da declaração de óbito (DO), o grande número de campos a serem preenchidos; a falta de informação sobre a importância do adequado detalhamento das possíveis causas de morte, ou seja, a identificação da causa básica.

Para Jorge; Laurenti e Gotlieb (2007), não há dúvida de que o SIM e o SINASC vêm melhorando acentuadamente, quer quanto à cobertura quer quanto à qualidade de seus dados, nas duas últimas décadas. E que os avanços permitidos pela tecnologia, já revelam a importância dos bancos de dados e mostram o ganho de informação com o uso dos mesmos. Oliveira e colaboradores, (2015) em estudo para avaliar o SINASC afirmam que não houve diferença entre as proporções de nascimentos, segundo macrorregiões e sexo, na comparação dos dados do SINASC com os dados do Censo Demográfico do IBGE de 2010.

Outro aspecto relacionado à limitação da pesquisa identificado, e que deve ser abordado com cuidado, é a ocorrência da Pandemia de Influenza nos anos de 2009 e 2010 (OLIVEIRA, 2009; MAGALHÃES, 2012), o que poderia interferir ocasionando um aumento no número de casos de pneumonia registrados na DO, porém, cuja causa básica foi a influenza. Para reduzir este viés foram levantados os casos e óbitos em crianças menores de 5 anos por H1N1 e esses não se mostraram significativos no estado.

Sabe-se que na DO e no SIH-SUS, apenas foi possível identificar os óbitos por pneumonia e causas associadas, não sendo possível especificar o agente e o sorotipo causador da mesma. E quanto à história vacinal pregressa das crianças ela também é desconhecida: só foi possível analisar o perfil, antes e após a implantação da vacina. Por se tratar de um estudo ecológico essa associação não é esperada.

Outra limitação a ser descrita refere-se ao custo descrito na AIH, pois cada criança pode apresentar condição de saúde específicas, com comorbidades, interferindo na evolução clínica e, conseqüentemente, nos custos da sua hospitalização. Para Lucarevski; Escobar e Grisi, (2012) essa é uma das principais limitações encontradas nos estudos de custo de doença uma vez que não são considerados os custos relacionados as comorbidades.

É importante ressaltar, porém que o SIH-SUS, o SIM e o SI-PNI, estão sendo acompanhados diariamente por técnicos do estado, o que reduz o número de erros. Além disso a Secretaria Estadual e as Secretarias Municipais realizam uma busca incessante a fim de melhorar

a qualidade dos dados (BRASIL, 2015a; BRASIL, 2009). Estudo realizado em Santa Cruz do Sul (RS) para avaliar a confiabilidade diagnóstica das condições sensíveis à atenção básica a partir da AIH apresentou um índice Kappa para toda a amostra de 0,784 (IC_{95%} 0,71–0,85). Apresentando uma concordância no mínimo moderada para todas as faixas etárias e nas especialidades de clínica médica e pediatria (ABAID; NEDEL; ALCAYAGA, 2014). Os resultados indicaram que a AIH é uma ferramenta confiável para a classificação da hospitalização nas condições sensíveis à atenção básica e a pneumonia é um desses agravos.

Do ponto de vista acadêmico, sua validade e confiabilidade geram preocupação, mas ao longo do estudo foram avaliadas: a coleta, tratamento, organização e o armazenamento dos dados, pois mais importante que um banco de dados e uma análise estatística tecnicamente perfeita, a partir dele, é a qualidade do dado que está sendo armazenado (ROTHMAN; GREENLAND; LASH, 2011).

O uso dos dados do DATASUS em trabalhos científicos, para a formulação de políticas de saúde, ainda é questionado no país. Observa-se um número reduzido de artigos que analisam o próprio sistema DATASUS/TABNET, principalmente no sul do Brasil (CORREIA, 2014). Se faz necessário, portanto, buscar diferentes fontes, que resultem em análises satisfatórias do sistema como um todo (CORREIA, 2014).

Tomando como exemplo o SIH-SUS, revisão das dimensões de qualidade dos dados e métodos aplicados na avaliação dos sistemas de informação em saúde apresentaram melhoria na qualidade dos dados ao longo do tempo obtendo concordâncias superiores a 70% para agrupamentos de CID a três dígitos. Esse estudo considerou que a utilização do SIH-SUS é valiosa para as análises epidemiológicas, devendo ser estimulada, visando a qualidade dos dados e dos métodos empregados para a análise (LIMA et al., 2009).

Esta mesma preocupação foi relatada no estudo conduzido por Sgambatti e colaboradores, (2015b) e estes concluíram que as bases de dados administrativas de hospitalizações são fontes confiáveis para avaliar o impacto PCV10 em análises de séries cronológicas no Brasil.

4.4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este estudo observa a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, (BRASIL, 2012a) que trata de pesquisa com seres humanos. Embora não ocorra uma relação direta com sujeitos do estudo, e sim com dados que serão consultados, com a devida autorização do serviço e respeito ao sigilo dos dados.

Esta pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) em 08 de julho de 2014, CAAE: 15502013.9.0000.0121.

PARTE II

Título do artigo

Português: O impacto da vacina pneumocócica PCV10 na redução das internações hospitalares por pneumonia em crianças menores de cinco anos em Santa Catarina.

Inglês: The impact of PCV10 pneumococcal vaccine in reducing hospitalizations for pneumonia in children under five years in Santa Catarina, Brazil.

Espanhol: El impacto de la PCV10 vacuna neumocócica en la reducción de las hospitalizaciones por neumonía en niños menores de cinco años en Santa Catarina.

Título resumido

Português: Impacto da vacina pneumocócica, PCV10

Inglês: The impact of PCV10, pneumococcal vaccine

Espanhol: El impacto de la PCV10, vacuna neumocócica

Palavras-chave

Português: Palavras chaves: Pneumonia. Vacina Pneumocócica. Hospitalização.

Inglês: Pneumonia. Pneumococcal Vaccine. Hospitalization.

Espanhol: Neumonía. Vacuna contra el neumococo. La hospitalización.

RESUMO

OBJETIVO: O objetivo deste estudo é descrever o impacto da vacina pneumocócica conjugada (PCV10) nas internações hospitalares por Pneumonia, em menores de cinco anos, no estado de Santa Catarina, considerando os quatro anos antes versus quatro anos após a introdução da vacina em 2010.

MÉTODOS: Estudo com delineamento ecológico, a partir dos dados secundários provenientes do departamento de Informática do SUS e do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística entre 2006-2014. Foram avaliadas as taxas de internação hospitalar por pneumonia, relacionadas ao número de leitos, acesso a atenção básica, IDH e cobertura vacinal e estimada a redução das internações em menores de 5 anos através da regressão multivariada de Poisson.

RESULTADOS: Na comparação entre o período anterior com o período posterior ao uso da vacina, a diferença percentual da taxa de internação por pneumonia em menores de 1 ano, variou de -44,10% na região Oeste a -1,35% no Planalto Serrano, e entre as crianças de 1 a 4 anos de -37,05% no Planalto Norte a 16,88% no Planalto Serrano. A redução da taxa de internação por pneumonia em menores de um ano foi de 23,25% e 8,35% em crianças de 1 a 4 anos em todo o estado. Porém no Planalto Serrano as taxas de internação por pneumonia continuam elevadas.

CONCLUSÕES: Observou-se uma redução significativa da taxa de internação por pneumonia em menores de um ano, sugerindo a efetividade da vacina, em reduzir as internações, nos primeiros anos da sua inclusão no calendário vacinal do Programa Nacional de Imunização.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of this study is to describe the impact of Pneumococcal Conjugate Vaccines (PCV10) in hospitalizations for pneumonia in children under five years in Santa Catarina state, considering the four years prior versus five years after the introduction of the vaccine in 2010.

METHODS: A longitudinal, retrospective study with ecological design, from secondary data from the SUS Information Department and the Brazilian Institute of Geography and Statistics in 2006-2014. We evaluated the hospitalization rates for pneumonia, related to the number of beds, access to primary care, HDI and immunization coverage and estimated reduction in hospitalizations in children under 5 years by multivariate Poisson regression.

RESULTS: Comparing the period prior to the period after the use of the vaccine, the percentage difference in hospitalization rates for pneumonia in children under 1 year ranged from -44.10% in the west to -1.35% in Planalto Serrano, and among children 1 to 4 years of -37.05% in the Planalto Norte to 16.88% in the Planalto Serrano. The reduction in hospitalization rate due to pneumonia in children under one year was 23.25% and 8.35% in children aged 1 to 4 years throughout the state. Nevertheless, the Planalto Serrano of pneumonia hospitalization rates remain high.

CONCLUSIONS: There was a significant reduction in hospitalization rate due to pneumonia in children under one year, suggesting vaccine effectiveness in reducing hospital admissions in the early years of its inclusion in the immunization schedule of the National Immunization Program.

RESUMEN

OBJETIVO: El objetivo de este estudio es describir el impacto de la vacuna neumocócica conjugada (PCV10) en las hospitalizaciones por neumonía en niños menores de cinco años en el estado de Santa Catarina, teniendo en cuenta los cuatro años anteriores en comparación con cinco años después de la introducción de la vacuna en 2010.

MÉTODOS: Se realizó un estudio longitudinal, retrospectivo con diseño ecológico, a partir de datos secundarios del Departamento de Información SUS y el Instituto Brasileño de Geografía y Estadística entre 2006-2014. Se evaluaron las tasas de hospitalización por neumonía, en relación con el número de camas hospitalarias, el acceso a la atención primaria, IDH y la cobertura de inmunización y se estimó la reducción de hospitalizaciones en niños menores de 5 años por regresión de Poisson multivariante.

RESULTADOS: En comparación del período anterior al período posterior a la utilización de la vacuna, la diferencia porcentual en las tasas de hospitalización por neumonía en niños menores de 1 año oscilaron entre -44,10% en el oeste de -1.35% en la Planalto Serrano, y entre los niños de 1 a 4 años de -37,05% en la meseta Norte a 16.88% en el Planalto Serrano. La reducción en la tasa de hospitalización por neumonía en niños menores de un año fue de 23.25% y 8.35% en niños de 1 a 4 años en todo el estado. Pero en Planalto Serrano las tasas de hospitalización por neumonía siguen siendo altas.

CONCLUSIONES: Se observó una reducción significativa en la tasa de hospitalización por neumonía en niños menores de un año, lo que sugiere la eficacia de la vacuna en la reducción de los ingresos hospitalarios en los primeros años de su inclusión en el calendario de vacunación del Programa Nacional de Vacunación.

INTRODUÇÃO

Pneumonia e a diarreia são as principais causas de óbito em crianças menores de cinco anos nos países mais pobres do mundo^{1,2,3}, mortes consideradas evitáveis através de medidas de prevenção e de tratamentos comprovados e apropriados. Cerca de 156 milhões de novos episódios de pneumonia na infância foram registrados no mundo em 2000, mais de 95% deles em países em desenvolvimento, e de todos os casos de pneumonia que ocorrem nesses países, 8,7 a 10% são severos e necessitam de internação hospitalar^{1,4,5}, enquanto 90% (87-93%) são acompanhados nos ambulatorios. Dentre os casos confirmados de pneumonia, em torno de 1,9% evoluem para óbito⁶.

Segundo a OMS, a principal causa de óbito em crianças com idade entre 1 a 59 meses no Brasil, em 2015, foi a pneumonia (17,6%), seguida dos óbitos por acidentes (12,6%) e diarreia (5,5%), respectivamente^{7,8}. No extremo sul do Brasil, as doenças respiratórias também são responsáveis por mais de 50% das internações hospitalares em crianças menores de cinco anos, principalmente nos meses de inverno^{9,10}. Além do clima, outros fatores como desnutrição, baixo peso ao nascer, o aleitamento materno não exclusivo nos primeiros quatro meses de vida, uso de combustíveis sólidos nas residências e agrupamentos (sete ou mais pessoas convivendo na mesma residência) podem contribuir para a ocorrência da pneumonia^{5,11}.

A introdução da Vacina Pneumocócica 10 Valente (PCV10) no Brasil é uma estratégia importante para a redução dos casos de pneumonia, bem como da otite média aguda (OMA) e das doenças pneumocócicas invasivas (DIP) causadas pelos sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* presentes na vacina^{12,13}.

A PCV10 foi incluída no calendário vacinal do Ministério da Saúde, para todas as crianças menores de 2 anos e em Santa Catarina foi disponibilizada, em todas as salas de vacina, a partir de março de 2010. Inicialmente, o esquema vacinal era composto por três doses aos 2, 4 e 6 meses com uma dose de reforço aos 12 meses, sendo alterado em 2016 para duas doses aos 2 e 4 meses, mais uma dose de reforço, e ampliado o grupo etário para crianças até 4 anos¹³. Esta vacina se mostrou eficaz para reduzir a doença pneumocócica em países como Chile,¹⁴ Peru,¹⁵ Uruguai¹⁶ e México¹⁷; porém o acompanhamento da ocorrência das doenças ocasionadas pelos diferentes sorotipos de *Streptococcus*

pneumonia se faz necessário para identificar imediatamente as mudanças no seu comportamento e a necessidade de alteração dos sorotipos vacinais, uma vez que a PCV13 já está sendo utilizada no Uruguai¹⁶ e no México^{18, 19}. Estas mudanças podem ser acompanhadas a partir da identificação dos sorotipos circulantes, mas também a partir de avaliações detalhadas da distribuição das doenças pneumocócicas, dentre elas, a pneumonia^{20, 21}.

Este artigo tem como objetivo descrever o impacto da PCV10 na variação das internações hospitalares por pneumonia em crianças menores de cinco anos no estado de Santa Catarina, nos quatro anos anteriores (2006 a 2009) e cinco anos posteriores (2010 a 2014) à implantação da vacina conjugada contra *Streptococcus pneumoniae* (PCV10), nas macrorregiões do estado.

MÉTODO

Este foi um estudo retrospectivo, com delineamento “ecológico”, utilizando dados anuais secundários. O cálculo da cobertura vacinal e das taxas de internação hospitalar por pneumonia em crianças menores de cinco anos no período de 2006 a 2014 foi inicialmente realizado por município de residência, sendo posteriormente agregado nas macrorregiões do estado de Santa Catarina.

Dos 295 municípios do estado de Santa Catarina, dois foram emancipados entre 2006-2010, portanto, para permitir uma avaliação adequada de cada região, todas as informações desses municípios foram agrupadas ao município de origem^{21,22,23}, perfazendo um total de 293 municípios para análise.

Foram identificados todos os registros de menores de 5 anos internados por pneumonia, o número de nascidos vivos e a população com idade entre 1 a 4 anos, as coberturas vacinais com a vacina PCV10 em menores de um ano, o tempo de internação por pneumonia em dias de permanência, o número de leitos disponíveis para internação, o acesso a atenção básica e o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH). As fontes de dados sobre nascidos vivos, população de 1 a 4 anos, internações por pneumonia e número de doses aplicadas da vacina foram respectivamente o Sistema de Informação de Nascidos Vivos (SINASC), o Sistema de Informação Hospitalar (SIH-SUS) e o Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI)²⁴ do Ministério da Saúde, disponibilizados via Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS)²¹ e confirmados pelo banco de dados da Diretoria de Vigilância em Saúde do Estado de Santa Catarina.

O número de leitos disponíveis para internação por município tem como fonte de dados o Sistema de Informação do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (SCNES)²⁵ com a situação de ativo no mês de julho do ano de referência disponibilizados via DATASUS²¹. Os dados referentes a cobertura estimada da população residente pelas equipes da atenção básica à saúde também foram disponibilizados pelo banco de dados da Diretoria de Vigilância em Saúde do Estado de Santa Catarina, (número médio mensal de equipes da atenção básica à saúde, para cada 3.000 pessoas, em relação à população total residente no município e ano avaliado). E o IDH, medida sintética do progresso dos municípios a longo prazo em três dimensões básicas: renda, educação e saúde, foi extraído do material disponibilizado pelo Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento no Brasil¹³. A “Morbidade Hospitalar do SUS” por pneumonia atende aos critérios da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – 10^a. Revisão (CID – 10) e foi estratificada por local de residência e ano. Como a AIH utiliza o evento (internação) como unidade de registro, pode-se computar mais de um evento internação por indivíduo²⁵.

A cobertura vacinal é definida pelo Programa Nacional de Imunização (PNI) como o percentual da população-alvo coberta com o esquema vacinal completo²⁴. A cobertura vacinal para a vacina PCV10 em crianças menores de um ano de idade entre 2010 e 2014 foi calculada utilizando como numerador o total de terceiras doses da vacina e como denominador o número de nascidos vivos. Ainda em relação aos leitos para internação por mil habitantes, esses foram calculados utilizando como numerador o total de leitos disponíveis dos estabelecimentos cadastrados no SCNES e como denominador a população total.

O desfecho de interesse foi a taxa anual de “Internação Hospitalar ou Morbidade Hospitalar” por pneumonia, (J12-18, CID-10), em crianças menores de um ano e na faixa etária de 1 a 4 anos por região. A taxa foi calculada em dois períodos, período anterior a implantação da vacina (2006 – 2009) e posterior (2010 – 2014), dividindo o total das internações pela população por período. A tendência temporal das taxas anuais em cada período foram apresentadas por macrorregião e o total do estado.

As variáveis independentes deste estudo foram a cobertura vacinal da PCV10 e no período de 2010-2014; os leitos

disponíveis para internação em julho de cada ano, no período de 2006 – 2014 por mil habitantes; a cobertura das equipes da atenção básica à saúde e o IDH em 2010, segundo município e localização geográfica. Posteriormente os dados foram agrupados nas sete macrorregiões do estado: Oeste, Itajaí, Planalto Norte, Nordeste, Planalto Serrano, Grande Florianópolis e Sul.

A estatística descritiva incluiu a representação tabular da taxa de redução percentual e a representação gráfica da tendência temporal das taxas de internação por ano no período antes (2006-2009) e após (2010-2014) e a cobertura vacinal em menores de 1 ano.

Inicialmente, o impacto da vacinação sobre o desfecho nas macrorregiões foi determinado utilizando-se o Coeficiente de Regressão de Poisson, definido como a razão entre as internações hospitalares e a respectiva população residente na área. O ano de 2006 é o primeiro da série e, portanto, o ano de referência.

Para a análise dos fatores associados com a taxa de internação hospitalar testaram-se os modelos brutos para verificar as associações com o desfecho. Em seguida, foi construído um modelo ajustado e todas as variáveis foram incluídas em um único modelo. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$.

Considerações éticas

Para realização desta pesquisa foram utilizados dados secundários. A privacidade e confidencialidade dos participantes foram garantidas pela omissão das informações pessoais nos referidos bancos. Foram respeitados os princípios éticos para pesquisas, conforme a Resolução 412/12, do Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde. O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) em maio de 2014 (CAAE 15502013.9.0000.0121) e aprovado sob parecer número 712.012.

RESULTADOS

Em um período de 9 anos, 75.891 crianças foram internadas por pneumonia em Santa Catarina. A tendência temporal de redução da razão de taxas de internações por pneumonia ao longo dos nove anos é significativa para o estado de Santa Catarina. Nos menores de um ano é possível observar uma redução em todas as regiões com exceção do Planalto Serrano (Tabela 1). Porém no grupo de 1 a 4 anos, além do Planalto Serrano, a região Nordeste também apresenta uma elevação na

razão de taxas de internação após a implantação da vacina PCV10 no estado.

Quando avaliadas as taxas médias de internação em menores de um ano, no estado a variação foi maior que a esperada, redução de 23,25% em menores de 1 ano e de 8,35% em crianças de 1 a 4 anos (Tabelas 2, 3). A variação foi negativa em todas as regiões sendo a maior redução observada na região Oeste e Planalto Norte (redução superior a 40%) e a única região cuja redução foi inexpressiva foi o Planalto Serrano 1,35%. As menores taxas de internação podem ser observadas na Grande Florianópolis com 19,38%o no período pré e 14,40%o no período pós vacinação, apresentando uma redução de 34,58% (Tabela 2).

Na faixa etária de 1 a 4 anos as taxas médias de internação são menores e além das regiões Oeste e Serra Catarinense a região de Itajaí apresenta as maiores taxas no período pré vacinação sendo de 22,83%o no Oeste, 15,36%o em Itajaí e 14,72%o no Planalto Serrano e no período pós de 19,03%o no Oeste, 14,31%o em Itajaí e 17,71%o na Serra com uma redução de 19,97% e 7,34% nas primeiras regiões porém com uma elevação na taxa de internação no Planalto Serrano de 16,88% e 8,20% no Nordeste (Tabela 2). As taxas médias de internação por pneumonia por município também apresentam variações quando comparadas com a cobertura vacinal com PCV10, municípios com coberturas inferiores a 60% apresentam maiores taxas de internação por pneumonia em menores de 1 ano.

Santa Catarina é um estado que apresenta elevadas coberturas vacinais, porém apresentando uma distribuição heterogênea. As coberturas de 95% ou mais predominam, mas são encontrados municípios com coberturas inferiores a 60% em todos os anos analisados. No que tange a cobertura vacinal ao longo do período de implantação, observa-se que em 2010 apenas 3,41% dos municípios alcançaram coberturas de 95% ou mais, porém nos anos subsequentes as coberturas com a PCV10 aumentam e tornam-se mais homogêneas (Figura 1).

A Razão da Taxa de Internação por pneumonia foi de 0,997 ($p < 0,0001$) ou seja, 0,3% menos por unidade percentual, o que representa uma redução de 3% na taxa de internação por pneumonia ao elevar a cobertura vacinal em 10% nos menores de 1 ano e uma redução de 1% nas crianças de 1 a 4 anos. Quanto ao número de leitos disponíveis, uma elevação no percentual de

leitos está associada ao aumento no número de internações ($p < 0,0001$) nos menores de 1 ano (Tabela 4).

O impacto da vacina PCV10 na redução das taxas de internação por pneumonia em Santa Catarina é observado em quase todas as regiões, porém no Planalto Serrano esta redução não pode ser evidenciada, sendo a redução mais significativa nos menores de 1 ano quando comparadas as crianças de 1 a 4 anos de idade (Figura 2).

DISCUSSÃO

Este estudo permitiu explorar a distribuição das internações por pneumonia em crianças menores de cinco anos no estado de Santa Catarina e o impacto da vacina PCV10 na redução das taxas de internação. O Programa Nacional de Imunização a partir de 2010 busca o controle das doenças causadas pelo *Streptococcus pneumoniae* e para alcançar esta meta a cobertura vacinal deve ser superior a 95%¹². A expectativa de que a introdução da vacina propiciaria uma redução significativa das taxas de internação hospitalar por pneumonia em crianças menores de 5 anos foi confirmada, porém com características distintas em cada região. Foi possível identificar também que um aumento de 10% nas coberturas vacinais permite uma redução de 3% na razão das taxas de internação por pneumonia em menores de 1 ano.

A PCV10 pode ser apresentada como um dos fatores importantes na redução das taxas de internação hospitalar em menores de um ano no estado, uma vez que a pneumonia causada por *Streptococcus pneumoniae* é uma das principais causas de morbidade^{9,10} e mortalidade na região sul do Brasil. Dados de estudos comunitários mostram que a incidência global anual estimada de bacteremia pneumocócica nos Estados Unidos é de apenas 15-30 casos por 100.000 habitantes e essas taxas também são maiores em crianças menores de 2 anos de idade (160 casos por 100.000 habitantes)²⁶.

A vacina PCV10 mostra-se eficaz na redução dos casos de Otitis Média Aguda (OMA) em 6% na Finlândia²⁷ e na redução das taxas de incidência de meningite pneumocócica com uma efetividade de 87,7% e de 81,3% para pneumonia, promovendo assim uma redução na taxa de internação hospitalar por estas causas em crianças^{19,28,29,30}. Este perfil também pode ser observado em Santa Catarina. Redução essa, mais evidente nas crianças menores de 1 ano.

Sabe-se, também que esta vacina só terá impacto na redução das internações por pneumonia causadas pelos sorotipos do *Streptococcus pneumoniae* presentes na vacina ou correspondentes a estes¹⁹.

Domingues et al. relataram que a vacinação com três doses da PCV10 foi associada a uma redução de 84% (IC de 95%: 66-92) da DPI por sorotipo presentes na vacina (sorotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F) e também, uma redução de 78% (IC 95%: 41-92) nos sorotipos correspondentes à vacina (6A e 19A), nos quais a reatividade imunológica cruzada foi relatada³¹. Por sua vez, pesquisa realizada em Salvador em 2002, com cepas isoladas do sangue de crianças e adolescentes internados com pneumonia (77,1%) e febre sem sintomas localizados (10,0%) identificou um predomínio dos sorotipos 14, 5 6A, 6B, 19F, 9V, 18C e 23F; todos presentes na vacina, demonstrando a importância desses na ocorrência dos casos de pneumonia no Brasil³². A escolha dos sorotipos presentes na vacina é determinante no impacto da mesma na redução dos casos da doença.

Dentre as macrorregiões descritas, o Planalto Serrano não apresentou uma redução significativa na taxa de internação por pneumonia, sendo esta também a região com menores coberturas vacinais no ano de implantação da vacina e com o menor número de leitos por mil habitantes e o menor IDH do estado no período analisado.

Quanto aos leitos disponíveis, o parâmetro utilizado no Brasil é de 2,5 leitos gerais para cada mil habitantes, porém este só foi alcançado em quatro regiões do estado apresentando uma variação de 3,32 leitos por mil habitantes na Grande Florianópolis em 2007 a 0,89 leitos por mil habitantes no Planalto Serrano em 2012. O acesso facilitado aos serviços de saúde e a existência de leitos disponíveis, quando a internação se faz necessária, são aspectos fundamentais para o tratamento e para redução dos óbitos por pneumonia em crianças menores de 5 anos de idade³³. O predomínio de taxas mais elevadas de internação por pneumonia entre crianças com idade inferior a um ano já havia sido descrito no Primeiro Consenso Brasileiro sobre Pneumonia³⁴ e por outros autores que estudam a doença, com uma elevação importante nos menores de 6 meses, idade na qual devem se concentrar as principais medidas preventivas, entre elas, a vacinação^{35,36}.

O maior impacto da vacinação na redução das internações foi nos menores de um ano e na região Oeste do estado, uma região que em 2006 apresentava taxas elevadas de internação, interferindo nas taxas estaduais. Estudo realizado em Minas

Gerais também mostrou variações regionais e uma redução de 19% nas pneumonias adquiridas na comunidade, em crianças menores de um ano, entre 2007-2009 quando comparadas com o período de 2011-2013, correspondente aos períodos anterior e posterior a implantação da PCV10 no Programa Nacional de Imunização³⁶.

Além da idade, outros fatores como o clima e o uso de combustíveis sólidos no domicílio podem estar associados a ocorrência dos casos mais graves da doença³⁷. Fatores estes não analisados, mas que poderiam explicar a manutenção das altas taxa de internação na região da Serra Catarinense, uma das regiões mais frias do estado e com um predomínio do uso de combustível sólido em 38,2% dos domicílios³⁸.

Quanto as limitações do presente estudo, destaca-se o curto período pós-intervenção (após a implantação da vacina) disponível para análise, o que reduz o poder do teste estatístico na comparação entre os dois períodos. Nas análises de séries longas pode-se controlar o efeito dos diferentes esquemas vacinais e avaliar o impacto da imunidade de grupo. É importante destacar que séries temporais de comparação antes e depois pressupõe homogeneidade entre os grupos sob comparação, principalmente com relação a não utilização da vacina. Embora as vacinas anti-pneumocócica polissacarídica 23 valente e a PCV7 fossem utilizadas pelo PNI em situações especiais, em crianças com maior risco de adoecer e naquelas atendidas em clínicas privadas, o número de crianças vacinadas antes de 2010 foi muito baixo do ponto de vista populacional³⁹.

É preciso destacar também que o registro das internações por pneumonia pode ser influenciado por outras infecções de vias aéreas não preveníveis pela vacina PCV10,^{40,41,42} tais como as pneumonias por outras causas e as complicações decorrentes da Influenza A (H1N1).^{43,44} Porém, este cenário não interferiu nos resultados uma vez que poucos foram os registros de internação por H1N1 em crianças em Santa Catarina, sendo a média de idade dos brasileiros infectados pelo vírus de 26 anos⁴⁵, o que também foi observado no estado.^{43,44}

Outra limitação diz respeito a qualidade da informação disponibilizada pelo DATASUS, pois apesar da orientação constante das Secretarias Estaduais de Saúde e do Ministério da Saúde quanto à necessidade de dados fidedignos⁴⁶, ainda podem ser encontradas falhas nos bancos de dados nacionais.

Em nenhum momento, com a introdução da vacina PCV10, espera-se eliminar a pneumonia causados pelo *Streptococcus pneumoniae*; espera-se sim, a redução nas taxas de internação por

pneumonia, o que foi possível identificar, ao longo do estudo. Porém é preciso enfatizar que apenas a implantação da PCV10 e a manutenção de altas coberturas não foi capaz de reduzir a morbidade hospitalar em todas as regiões do estado, portanto, se faz necessário, identificar as especificidades de cada população e realizar outras intervenções além da implantação de novas vacinas.

Com base nos resultados aqui descritos conclui-se que houve predomínio das internações por pneumonia em crianças de 0 a 12 meses de idade. As internações apresentaram uma redução importante no período após a implantação da vacina PCV10 nas diferentes regiões no estado de Santa Catarina, sendo de 23,25% em menores de 1 ano e 8,35% entre crianças de 1 a 4 anos, ambas estatisticamente significativas ($p < 0,05$). Porém com uma distribuição desigual, voltando a atenção para o Planalto Serrano, região que registra as temperaturas mais baixas do estado e utiliza a lenha como fonte energética para alimentação e para o aquecimento das residências nos períodos mais frios e possuía o menor número de leitos por mil habitantes e o menor IDH, aspectos esses que devem ser avaliados em estudos futuros.

REFERÊNCIAS

1. United Nations Children's Fund - UNICEF. Analysis based on estimates developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (IGME). UNICEF, Committing to Child Survival: A promise renewed – Progress report 2015, UNICEF, New York, 2015.
2. United Nations Children's Fund - UNICEF. Estimates Developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. 2013.
3. United Nations Children's Fund - UNICEF. The State of the World's Children. Basic Indicators. 2013.
4. United Nations Children's Fund - UNICEF. Situação mundial da infância 2008. Sobrevivência Infantil.
5. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell, H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. Bull World Health Organ 2008;86(5):408-15.

6. Cardoso, AM. A persistência das infecções respiratórias agudas como problema de Saúde Pública. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 2010,26(7):1270-71.
7. United Nations Children's Fund - UNICEF. Levels & Trends in Child Mortality. Estimates Developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. Report 2015.
8. United Nations Children's Fund – UNICEF. Committing to Child Survival: A Promise Renewed Progress Report 2013. September 2013. Division of Policy and Strategy, UNICEF. United Nations Plaza, New York, NY 10017, USA
9. Martins, ALO, Trevisol FS, Cesar JA, Horta BL, Gomes G, Shehadeh I, Chitolina J, Rangel L, et al. Utilização de serviços de saúde por menores de cinco anos no extremo sul do Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro. 2002;18(1):299-305.
10. Cesar JA, Horta BL, Gomes G, Shehadeh I, Chitolina J, Rangel L, et al. Utilização de serviços de saúde por menores de cinco anos no extremo sul do Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro. 2002;18(1):299-305.
11. Xu Z, Liu Y, Z Ma, Li S, Hu W, Tong S. Impact of temperature on childhood pneumonia estimated from satellite remotesensing. *Environmental Research*. 2014;132:334–41.
12. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Informe Técnico da Vacina Pneumocócica 10-valente (conjugada). Brasília: 2010. 1-18.
13. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Nota Informativa N° 149, de 2015. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
14. Homma A, Dagna CO. Economic impact of pneumococcal conjugate vaccination in Brazil, Chile, and Uruguay. *Revista Panamericana de Salud Publica*. 2008;24(2):101-12.
15. Gomez JA, Tirado JC, Navarro Rojas AA, et al. Cost-effectiveness and cost utility analysis of three pneumococcal conjugate vaccines in children of Peru. *BMC Public Health*. 2013; 13(1025):1-14.
16. Pérez MC, Algorta G, Chamorro F, Romero C, Varela A, Cedres AM, et al. Changes in hospitalizations for pneumonia after universal vaccination with pneumococcal conjugate vaccines 7/13 valent and haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in a Pediatric Referral Hospital in Uruguay. *Pediatric Infectious Disease Journal*. Jul. 2014; 33(7): 753-9.
17. Espinosa-de los Monteros LE, Aguilar-Ituarte F, Jiménez-Juárez RN, Rodríguez-Suárez RS, Gómez Barreto D. Reemplazo de

serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en niños con vacuna conjugada antineumocócica 7V en México. *Salud Pública Méx.* 2010; 52:4-13.

18. Marti SG, Colantonio G, Bardach A., et al.. A cost-effectiveness analysis of a 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in children in six Latin American countries. *Custo Eff Resour Alloc.* 2013; 11(21): 1-17.

19. Abrão WM, Mello LM, Silva AS, Nunes AA. Impact of the antipneumococcal conjugate vaccine on the occurrence of infectious respiratory diseases and hospitalization rates in children. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015 Jan-Feb; 48 (1): 44-9.

20. Domingues CM, Verani JR, Montenegro Renoier EI, De Cunto Brandileone MC, Flannery B, De Oliveira LH, et al. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. *Lancet Respir Med.* 2014;2:464-71.

21. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Sistema de Informações em Saúde. DATASUS. Brasília, 2012. Disponível em:
<<http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php?area=359A1B375C2D0E0F359G19HIJd2L2412M0N&VInclude=../site/infsaude.php>>. Acesso em: 03 fev. 2016.

22. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Ministério do Planejamento Orçamento e Gestão. Divisão Político-Administrativa. [Internet]. 2014. Disponível em:
<<http://www.ngb.ibge.gov.br/Default.aspx?pagina=divisao>>. Acesso em: 03 mar. 2014.

23. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Ministério do Planejamento Orçamento e Gestão. Divisão Político-Administrativa. [Internet]. Brasil em Síntese 2016. Disponível em:
<<http://brasilemsintese.ibge.gov.br/populacao/taxas-de-mortalidade-infantil.html>>. Acesso em: 23 jan. 2016.

24. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunização. SI-PNI - Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.

25. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Sistema de Informações em Saúde. DATASUS. Brasília, 2012b. Disponível em:

<<http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php?area=359A1B375C2D0E0F359G19HIJd2L2412M0N&VInclude=../site/infsaude.php>>. Acesso em: 03 abr. 2014.

26. Cillóniz C, Torres A. Entendimento da mortalidade em pneumonia pneumocócica bacterêmica. *J Bras. Pneumol.* 2012;38(4):419-421.

27. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med.* 2001; 344: 403-09.

28. Hirose, T. E.; Maluf, E. M.; Rodrigues, C. O. Pneumococcal meningitis: epidemiological profile pre- and post-introduction of the pneumococcal 10-valent conjugate vaccine. *Jornal de Pediatria.* 2015; 91(2): 130-35.

29. Grando, IM, de Moraes C, Flannery B, Ramalho WM, Horta MAP, Pinho DLM, et al. Impacto da vacina pneumocócica conjugada 10-valente em meningite pneumocócica em crianças com até dois anos de idade no Brasil. *Caderno de Saúde Pública.* 2015; 31(2):p. 276-84.

30. Scotta MC, Veras TN, Klein PC, Tronco V, Polack FP, Mattiello R, et al. Impact of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) on childhood pneumonia hospitalizations in Brazil two years after introduction. *Vaccine.* 2014; 32(35):4495-9.

31. Madhi, AS. Vacina pneumocócica conjugada e variação da epidemiologia de meningite bacteriana infantil. *J Pediatr (Rio J).* 2015;91(2):108---110

32. Nascimento-Carvalho CM, Freitas-Souza LS, Moreno-Carvalho OA, Alves NN, Caldas RM, Barberino MG, et al. Invasive pneumococcal strains isolated from children and adolescents in Salvador. *Jornal de Pediatria.* 2003; 79(3): 71-8.

33. Ferreira S, Sant'Anna CC, March MFBP, Santos MARC, Cunha AJLA. Letalidade por pneumonia e fatores associados ao óbito. *J. Pediatria.* 2014; 90(1): 92-97.

34. Paiva MAS, Reis FJC, Fisher GB, Rozov T. I Consenso Brasileiro sobre Pneumonia. *J Pneumol.* 1998 mar-abr; 24(2):101 – 08.

35. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bulletin of the World Health Organization.* 2008; 86(5):408-416.

36. Abrão WMO, Mello LM de, Silva AS da, Nunes AA. Impact of the antipneumococcal conjugate vaccine on the occurrence of

infectious respiratory diseases and hospitalization rates in children. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [Internet]. 2015 fev; 48(1): 44-9.

37. Passos, BM; Simioni FJ; Deboni TL; Dalari, BLSK. Características do consumo residencial de lenha e carvão vegetal. *Floresta*. 2016 jan-mar; 46(1):21-9.

38. Po JY, FitzGerald JM, Carlsten C. Respiratory disease associated with solid biomass fuel exposure in rural women and children: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2011; 66(3): 232-9.

39. Kupek E, Vieira ILV. O impacto da vacina pneumocócica PCV10 na redução da mortalidade por pneumonia em crianças menores de um ano em Santa Catarina, Brasil. *Cad. Saúde Pública* [Internet]. 2016; 32(3): e00131414.

40. Valenzuela MT; O'Loughlin R; De La Hoz F; Gomez E; Constenla D; Sinha A; Valencia JE; Flannery B; De Quadros CA. A carga da doença pneumocócica entre crianças latino-americana e caribenha: revisão das evidências. *Rev. Panam Salud Publica*. 2009; 25 (3):270-79.

41. Berezin EN. Vacinas pneumocócicas e pneumonias. *J. Pediatr. (Rio J)*. 2012; 88 (1): 97-8.

42. Cillóniz C; Torre A. Entendimento da mortalidade em pneumonia pneumocócica bacterêmica. *J Bras Pneumol*. 2012; 38 (4):417-18.

43. Schuelter-Trevisol F, Dutra MC, Uliano EJM, Zandomênic J, Trevisol DJ. Perfil epidemiológico dos casos de gripe A na região sul de Santa Catarina, Brasil, na epidemia de 2009. *Rev. Panam Salud Publica*. 2012; 32(1):82-6.

44. Magalhães J, Pinho L, Mendes C, Dias A, Zilhão C, Garrido C, Pinto S, Reis MG, Guedes M. Infecção por H1N1 num Serviço de Pediatria. *Rev. Nascer e Crescer (Porto)*. 2012; 21(1): 9-12.

45. Oliveira WK, Carmo EH, Penna GO, Kuchenbecker RS, Santos HB, Araujo WN, et al. Pandemic H1N1 influenza in Brazil: analysis of the first notified cases of influenza-like illness with severe acute respiratory infection (SARI). *Euro Surveill*. 2009; 14(42):1-6.

46. Pedrosa IDCO, Sarinho SW, Ordonha MR. Análise da qualidade da informação sobre causa básica de óbitos neonatais registrados no Sistema de Informações sobre

Mortalidade: um estudo para Maceió, Alagoas, Brasil, 2001-2002. Cad. Saúde Pública. 2007; 23(10): 2385-95.

Tabela 1 - Tendência temporal das taxas anuais de internações por pneumonia em crianças menores de 5 anos. Santa Catarina, 2006–2014.

Regiões	Ano		Pré-vacinal		PCV10***		Pós-vacinal			
			2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Oeste	<1 ano	RTI**	1,08	0,99	0,97	0,79*	0,73*	0,74*	0,63*	0,62*
		(IC95%)	(1,00–1,16)	(0,92–1,06)	(0,90–1,04)	(0,72–0,84)	(0,67–0,79)	(0,69–0,80)	(0,59–0,69)	(0,57–0,67)
	1 – 4 anos	RTI**	1,21*	1,23*	1,28*	1,16*	0,96	0,96	0,90*	0,88*
Itajaí	<1 ano	(IC95%)	(1,13–1,29)	(1,15 – 1,31)	(1,20 – 1,36)	(1,09 – 1,24)	(0,90 – 1,03)	(0,89 – 1,03)	(0,84 – 0,97)	(0,82 – 0,95)
		RTI**	0,95	0,87*	0,97	0,83*	0, 83*	0,93	0,70*	0,55*
	1 – 4 anos	(IC95%)	(0,86–1,03)	(0,80–0,95)	(0,89–1,05)	(0,76–, 91)	(0,76–0,91)	(0,86–1,01)	(0,64–0,77)	(0,50–0,60)
Grande Florianópolis	<1 ano	RTI**	1,02	1,17*	1,37*	1,19*	1,15*	1,21*	0,96	0,77*
		(IC95%)	(0,94–1,10)	(1,08–1,26)	(1,27–1,48)	(1,10–1,28)	(1,07–1,25)	(1,12–1,31)	(0,88–1,04)	(0,70–0,84)
	1 – 4 anos	RTI**	1,37*	1,00	1,35*	1,00	0,87	0,94	0,79*	0,79*
Planalto Serrano	<1 ano	(IC95%)	(1,14 – 1,63)	(0,83 – 1,22)	(1,13 – 1,61)	(0,82 – 1,20)	(0,71 – 1,06)	(0,77 – 1,13)	(0,65 – 0,97)	(0,65 – 0,96)
		RTI**	1,20*	1,23*	2,09*	1,49*	1,46*	1,16	1,27*	1,18
	1 – 4 anos	(IC95%)	(1,03 – 1,41)	(1,05 – 1,45)	(1,81 – 2,41)	(1,28 – 1,74)	(1,25 – 1,71)	(0,99 – 1,37)	(1,08 – 1,49)	(1,00 – 1,38)
Nordeste	<1 ano	RTI**	0,99	0,81*	0,93	0,86	0,87	1,07	1,02	0,81*
		(IC95%)	(0,84 – 1,16)	(0,68 – 0,97)	(0,78 – 1,10)	(0,72 – 1,02)	(0,72 – 1,02)	(0,91 – 1,26)	(0,86 – 1,20)	(0,68 – 0,96)
	1 – 4 anos	RTI**	1,02	0,78*	0,99	1,05	1,15	1,23*	1,28*	1,01
Sul	<1 ano	(IC95%)	(0,88 – 1,19)	(0,66 – 0,92)	(0,85 – 1,16)	(0,90 – 1,24)	(0,98 – 1,34)	(1,05 – 1,43)	(1,10 – 1,48)	(0,86 – 1,19)
		RTI**	0,81*	0,47*	0,74*	0,71*	0,75*	0,68*	0,67*	0,49*
	1 – 4 anos	(IC95%)	(0,71 – 0,93)	(0,40 – 0,55)	(0,65 – 0,84)	(0,62 – 0,81)	(0,66 – 0,85)	(0,59 – 0,77)	(0,58 – 0,76)	(0,41 - 0,56)
Planalto Norte	<1 ano	RTI**	0,92	0,58*	1,22*	1,21*	1,05	1,02	1,05	0,75*
		(IC95%)	(0,81 – 1,04)	(0,50 – 0,67)	(1,09 – 1,37)	(1,08 – 1,37)	(0,93 – 1,19)	(0,90 – 1,15)	(0,93 – 1,19)	(0,66 – 0,86)
	1 – 4 anos	RTI**	1,05	0,89	0,72*	0,65*	0,77*	0,75*	0,73*	0,74*
Santa Catarina	<1 ano	(IC95%)	(0,93 – 1,18)	(0,78 – 1,00)	(0,63 – 0,82)	(0,57 – 0,87)	(0,68 – 0,88)	(0,66 – 0,85)	(0,64 – 0,83)	(0,65 – 0,84)
		RTI**	1,28*	1,18*	1,25*	1,10	1,14	1,26*	1,19*	1,19*
	1 – 4 anos	(IC95%)	(1,15 – 1,42)	(1,06 – 1,32)	(1,12 – 1,40)	(0,98 – 1,23)	(1,01 – 1,28)	(1,12 – 1,41)	(1,06 – 1,34)	(1,04 – 1,31)
Santa Catarina	<1 ano	RTI**	0,79*	0,59*	0,79*	0,51*	0,51*	0,67*	0,69*	0,46*
		(IC95%)	(0,67 – 0,93)	(0,49 – 0,72)	(0,66 – 0,94)	(0,42 – 0,63)	(0,42 – 0,63)	(0,55 – 0,80)	(0,57 – 0,82)	(0,37 – 0,57)
	1 – 4 anos	RTI**	0,97	0,84*	0,95	0,63*	0,59*	0,78*	0,72*	0,71*
Santa Catarina	<1 ano	(IC95%)	(0,83 – 1,12)	(0,72 – 0,99)	(0,81 – 1,10)	(0,53 – 0,76)	(0,49 – 0,71)	(0,66 – 0,92)	(0,61 – 0,86)	(0,60 – 0,85)
		RTI**	0,99	0,84*	0,90*	0,76*	0,75*	0,79*	0,69*	0,60*
	1 – 4 anos	(IC95%)	(0,95 – 1,04)	(0,81 – 0,88)	(0,87 – 0,94)	(0,73 – 0,80)	(0,72 – 0,79)	(0,76 – 0,83)	(0,66 – 0,72)	(0,57 – 0,63)
Santa Catarina	<1 ano	RTI**	1,11*	1,08*	1,29*	1,13*	1,05	1,07*	0,99	0,87*
		(IC95%)	(1,06 – 1,15)	(1,04 – 1,13)	(1,24 – 1,34)	(1,09 – 1,18)	(1,00 – 1,09)	(1,02 – 1,11)	(0,95 – 1,03)	(0,83 – 0,91)

Fonte: Pesquisa do autor.

Notas: RTI Razão das Taxas de Internação. *p<0,05. ** Razão das Taxas de Internação com relação ao ano de 2006 (indica categoria de referência). *** Ano de implantação da vacina PCV10 em Santa Catarina.

Tabela 2 – Taxa anual média de internação hospitalar por pneumonia em menores de cinco anos, segundo região, no período pré e pós-vacinal.

Regiões	Período	IC 95% **	Período	IC 95% **	Variação	IC 95% **	Período Pr	IC 95% **	Período	IC 95% **	Variação	IC 95% **
	Pré- vacinal		Pós- vacinal		%				Pós-vacina		%	
Oeste	84,07	81,95-86,19*	58,34	56,78-59,90*	-44,1	-45,44 - -42,76*	22,83	22,32-23,33*	19,03	18,57-19,49*	-19,97	-20,32 - -19,97*
Itajaí	53,78	52,15-55,41*	43,63	42,39-44,88*	-23,26	-24,31 - -22,21*	15,36	14,94-15,79*	14,31	13,94-14,69*	-7,34	-7,63 - -7,34*
Grande Florianópolis	19,38	18,18-20,59*	14,4	13,51-15,29*	-34,58	-35,34 - -33,82*	6,35	6,02-6,68*	6,15	5,84-6,46	-3,25	-3,48 - -3,25*
Planalto Serrano	61,7	57,95-65,46*	60,88	57,47-64,29*	-1,35	-3,94 - -1,24*	14,72	13,89-15,57*	17,71	16,79-18,64*	16,88	16,24 - 16,88*
Nordeste	31,3	29,73-32,88*	27,31	26,05-28,56*	-14,61	-15,64 - -13,58*	8,96	8,55-9,37*	9,76	9,37-10,16*	8,2	7,91 - 8,20*
Sul	42,54	40,65-44,42*	33,86	32,43-35,37*	-25,49	-26,71 - -24,27*	12,15	11,63-12,54*	12,08	11,63-12,53*	-0,01	-0,34 - -0,01*
Planalto Norte	40,57	37,93-43,21*	28,93	26,86-31,00*	-40,24	-41,95 - -38,53*	12,54	11,84-13,24*	9,15	8,58-9,74*	-37,05	-37,51 - -37,05*
Santa Catarina	49,76	49,01-50,52*	38,19	37,61-38,76*	-23,25	-23,73 - -22,77*	14,14	13,94-14,33*	12,96	12,78-13,13*	-8,35	-8,48 - -8,35*

Fonte: Pesquisa do autor.

Notas: * p<0,005. **Taxa de internação por pneumonia por 1.000 nascidos vivos.

Tabela 3 - Taxa anual média esperada de internação hospitalar por pneumonia em menores de cinco anos, segundo região, no período pré e pós-vacinal.

	Taxa de Internação Hospitalar por Pneumonia <1 ano*				Taxa de Internação Hospitalar por Pneumonia 1 a 4 anos*			
	Período Pré-vacinal	IC 95%	Período Pós-vacinal	IC 95%	Período Pré-vacinal	IC 95%	Período Pós-vacinal	IC 95%
Oeste	79,73	75,99-83,46**	61,74	58,82-64,67**	21,73	20,72-22,74**	20,09	19,11-21,07**
Itajaí	55,11	52,42-57,80**	42,68	40,74-44,61**	15,43	14,66-16,19**	14,26	13,61-14,91**
Grande Florianópolis	18,98	18,05-19,90**	14,7	14,3-15,37**	6,5	6,19-6,82**	6,01	5,73-6,30**
Planalto Serrano	69,84	66,68-73,01**	54,51	51,44-56,73**	16,85	16,08-17,61**	15,57	14,80-16,35**
Nordeste	33,34	31,72-34,96**	25,82	24,64-27,00**	9,79	9,31-10,28**	9,05	8,64-9,47**
Sul	43,16	41,11-45,21**	33,42	31,86-34,99**	12,57	11,97-13,17**	11,62	11,07-12,17**
Planalto Norte	39,05	37,3-40,791**	40,24	28,74-31,74**	11,25	10,73-11,78**	10,4	9,90-10,91**
Santa Catarina	45,86	45,15-46,58**	35,1	34,56-35,65**	13,1	12,92-13,29**	12,02	11,86-12,19**

Fonte: Pesquisa do autor.

Notas: *Taxa de internação por pneumonia por 1.000 nascidos vivos.

**Redução esperada de 22,56% em menores de 1 ano e de 7,55 entre 1 e 4 anos.

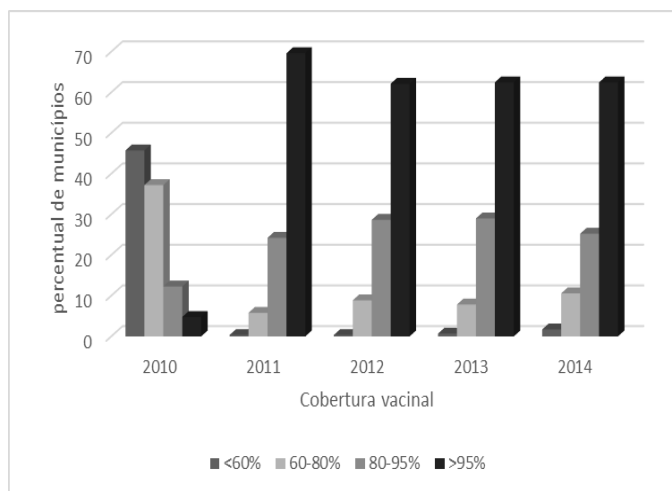
Tabela 4 Fatores associados ao impacto da PCV10 nas internações por pneumonia em crianças de 1 a 4 anos. Santa Catarina, 2006 a 2014.

Variáveis	<1 ano		1 a 4 anos					
	Análise Bivariada		Análise Multivariada		Análise Bivariada		Análise Multivariada	
	RTI* (IC95%)	p	RTI* (IC95%)	p	RTI* (IC95%)	p	RTI* (IC95%)	p
Cobertura vacinal	0,997 (0,996- 0,997)	<0,001	0,997 (0,997 – 0,997)	<0,001	0,999 (0,999- 0,999)	<0,001	0,999 (0,999 – 0,999)	<0,001
Cobertura da Atenção Básica**	1,309 (0,993-1,725)	0,056	1,122 (0,771-1,633)	0,547	1,254 (0,995 -1,580)	0,055	1,155 (0,846-1,577)	0,365
Leitos por mil habitantes	2,139 (1,916- 2,388)	<0,001	1,167 (1,030 - 1,322)	0,015	1,353 (1,232-1,485)	<0,001	1,107 (0,995- 1,231)	0,061
IDH**	0,916 (0,809 – 1,037)	0,167	0,922 (0,784 – 1,071)	0,287	0,941 (0,844 - 1,049)	0,2761	0,959 (0,847-1,086)	0,513

Fonte: Pesquisa do autor.

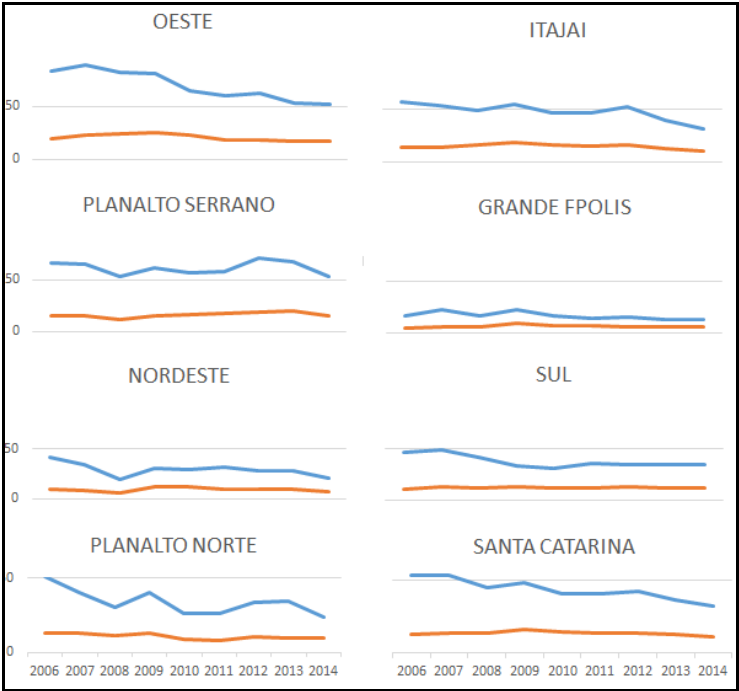
Notas: *RTI = Razão das Taxas de Internação. **Valor de referência entre 1-100

Figura 1 - Distribuição percentual da cobertura vacinal com PVC10 nos municípios de Santa Catarina, 2010-2014.



Fonte: Pesquisa do autor.

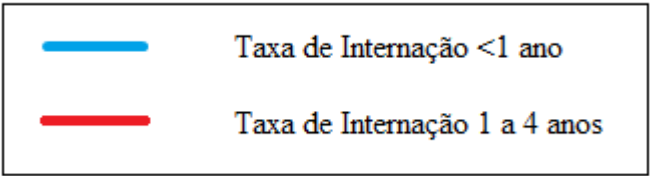
Figura 2 - Distribuição da tendência temporal das taxas anuais de internações por pneumonia em crianças menores de 5 anos*, segundo região. Santa Catarina, 2006 – 2014.



Fonte: Pesquisa do autor.

Notas: *Taxa de internação por 1.000

Legenda:



Título do artigo

Português: O Impacto da PCV10 na redução dos custos com as internações hospitalares e mortalidade por pneumonia em menores de cinco anos no estado de Santa Catarina.

Inglês: The PCV10 impact of reducing costs with hospital admissions and mortality from pneumonia in children under five years in the state of Santa Catarina, Brazil

Espanhol: El impacto de la PCV10 en reduce los costes con los ingresos hospitalarios y la mortalidad por neumonía en niños menores de cinco años en el estado de Santa Catarina, Brasil.

Título resumido

Português: O Impacto da PCV10 na redução dos custos com as internações hospitalares

Inglês: The PCV10 impact to reducing costs of hospital admissions

Espanhol: El impacto de la PCV10 en reduce los costes con los ingresos hospitalarios

Palavras-chave

Português: Palavras chaves: Pneumonia. Vacina Pneumocócica. Hospitalização. Custos. Mortalidade.

Inglês: Pneumonia. Pneumococcal Vaccine. Hospitalization. Costs. Mortality

Espanhol: Neumonía. Vacuna contra el neumococo. La hospitalización. Costos. Mortalidad.

RESUMO

OBJETIVO: O objetivo deste estudo é descrever o impacto econômico da PCV10 na morbidade e mortalidade por Pneumonia, em menores de cinco anos, no estado de Santa Catarina considerando os quatro anos antes versus quatro anos após a introdução da vacina em 2010. Os dados são provenientes do Departamento de Informática do SUS e do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística entre 2006-2014.

MÉTODO: Estudo com delineamento ecológico. Foi realizada análise descritiva das variáveis, estimado as taxas de mortalidade e internação hospitalar por pneumonia, cobertura vacinal e análise do custo da vacina na redução dos casos de pneumonia em menores de 5 anos. Para a análise das séries temporais foi utilizado modelo de regressão de Poisson e os custos foram corrigidos pelo Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo. O período de estudo foi de janeiro de 2006 a dezembro de 2014. O modelo considera apenas os custos médios diretos.

RESULTADOS: Na ausência de vacinação, as internações e óbitos por pneumonia apresentam pequenas alterações ao longo dos anos. Após 2011 ocorre uma redução na taxa de internação de 8,66% e de 16,59% na taxa de mortalidade por pneumonia e uma redução de 15,79% no custo total das internações. Com a introdução da vacina o custo médio avaliado com as internações e a PCV10 foi de R\$ 151,89 por criança, um custo incremental com a vacina por internação evitada de R\$ 67,60

CONCLUSÕES: O estudo sugere que investimentos na vacina pneumocócica podem resultar em redução da mortalidade e no número de internações por pneumonia em crianças menores de 5 anos porém, sem redução dos custos totais quando avaliado apenas as crianças com pneumonia em Santa Catarina.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The objective of this study is describe the PCV10's economic impact on morbidity and mortality from pneumonia in children under five years in the state of Santa Catarina considering the four years before versus four years after the introduction of the vaccine in 2010. The data are from the SUS Department of Information Technology and the Brazilian Institute of Geography and Statistics between 2006-2014.

METHODS: Ecological study. Descriptive analysis of variables was performed, estimated mortality rates and hospitalization for pneumonia, vaccination coverage analysis about the cost of the vaccine in the incidence reduce of pneumonia in children under 5 years. For the analysis was used Poisson regression model and costs were adjusted by the Consumer Price Index. The study period was from January 2006 to December 2014. The model considers only the direct average costs.

RESULTS: In the absence of vaccination, hospitalizations and pneumonia deaths showed minor changes over the years. After 2011 there is a reduction in the hospitalization rate of 8.66% and 16.59% in pneumonia mortality rate and a reduction of 15.79% in the total cost of hospitalizations. With the introduction of the vaccine the estimated cost to the hospital and PCV10 was R\$ 151.89 per child, an incremental cost to the hospital from R\$ 67.60.

CONCLUSIONS: The study suggests that investments in pneumococcal vaccine can result in the reduced of the mortality and the number of hospitalizations for pneumonia in children under five years but, without reducing total costs when assessed only children with pneumonia in Santa Catarina.

RESUMEN

OBJETIVO: El objetivo de este estudio es describir el impacto económico de la PCV10 en la morbilidad y la mortalidad por neumonía en niños menores de cinco años en el estado de Santa Catarina, teniendo en cuenta los cuatro años antes en comparación con cuatro años después de la introducción de la vacuna en 2010. Los datos son del Departamento de Informática do SUS y del Instituto Brasileño de Geografía y Estadística entre 2006-2014.

MÉTODOS: Estudio ecológico. Se realizó un análisis descriptivo de las variables, las tasas de mortalidad estimada y la hospitalización por neumonía, la cobertura de vacunación y análisis del costo de la vacuna en la reducción de la incidencia de neumonía en niños menores de 5 años. Para el análisis de series temporales se utilizó el modelo de regresión de Poisson y los costos se ajustaron por el Índice Nacional de Precios al Consumidor. El período de estudio fue de enero de 2006 hasta diciembre de 2014. El modelo tiene en cuenta apenas los costes medios directos.

RESULTADOS: En la ausencia de vacunación, hospitalizaciones y muertes por neumonía mostraron cambios menores en los últimos años. Después de 2011 hay una reducción en la tasa de hospitalización de 8,66% y 16,59% en la tasa de mortalidad por neumonía y una reducción del 15,79% en el costo total de hospitalizaciones. Con la introducción de la vacuna contra el costo promedio estimado para el hospital y la PCV10 fue de R \$ 38.00 por niño, un costo adicional de la vacuna por hospitalização evitada de R\$ 67,60.

CONCLUSIONES: El estudio sugiere que la vacuna antineumocócica puede reducir la mortalidad causada y el número de hospitalizaciones por neumonía en niños menores de cinco años, pero no reducir los costes totales cuando se evalúo solamente la neumonía en Santa Catarina.

INTRODUÇÃO

A Vacina Pneumocócica (PCV) vem sendo utilizada em diferentes regiões, porém, com algumas variações a depender dos sorotipos de estreptococos circulantes¹. Até o final de 2012 ela havia sido implantada em 88 países, com uma cobertura mundial estimada de 19%¹.

No Brasil a PCV10 foi implantada, na rotina do Programa Nacional de Imunização, em 2010, apresentando uma efetividade de 72,8% a 84% para as Doenças Pneumocócicas Invasivas (DIPs)^{2,3} causadas pelos sorotipos vacinais. Essa efetividade^{4,5,6} apresenta variações importantes entre os países e em função do tempo decorrente entre a avaliação e a introdução da vacina. Diferente de outros imunobiológicos, a PCV se apresenta contendo sorotipos distintos: PCV7, PCV10, PCV e PCV13¹ o que torna a escolha do imunobiológico ideal, por parte dos serviços de saúde, um desafio ainda mais complexo.

O objetivo de sua implantação no calendário do Programa Nacional de Imunização é reduzir a Doença Pneumocócica Invasiva (DIP)^{2,3}: bacteremia, meningite, sepse e pneumonia bacterêmica e a doença pneumocócica não invasiva, como a pneumonia adquirida na comunidade e a otite média aguda (OMA) causada pelos sorotipos vacinais⁷. O *Streptococcus pneumoniae* é um dos principais agentes associados a pneumonia na infância, a incidência de pneumonia pneumocócica é estimada em 918 casos para 100.000 crianças menores de cinco anos na América Latina⁸.

Resultado de ensaio clínico randomizado realizado na Finlândia apresentou uma eficácia da PCV10 para as DPIs de 92% e 100% para esquemas vacinais de três e quatro doses, respectivamente⁹ e uma eficácia de 35% na redução da mortalidade e 20,6% na redução das consultas e internações por pneumonia em estudo realizado no Peru¹⁰. No Brasil, estudo demonstra o impacto da PCV10 em reduzir a taxa de internação hospitalar por pneumonia em crianças menores de 2 anos entre 23 a 29%, ($p < 0.001$)¹¹, evitando 461.519 hospitalizações por pneumonia, três anos após sua introdução. Uma redução significativa das taxas de internação por pneumonia foi observada tanto na população vacinada quanto nos indivíduos não vacinados com idade entre 5-39 anos¹¹ explicado pela imunidade de rebanho.

Uma das ações mais custo-efetivas em saúde nos dias atuais é a imunização, revisão sistemática avaliando as vacinas PCV10 e PCV13, em países periféricos, demonstrou que a intervenção foi custo-efetiva em 20 dos 22 estudos incluídos¹² e apresenta um impacto significativo na redução da morbidade e mortalidade em crianças menores de 1 ano. Portanto, com a introdução da vacina se espera, uma redução da doença pneumocócica em crianças vacinadas e não vacinadas^{11,13} e consequentemente a redução no número de internações e óbitos por pneumonia. Assim, o presente estudo tem como objetivo descrever o custo e o impacto da PCV10 na redução da internação hospitalar e mortalidade por pneumonia em menores de cinco anos no estado de Santa Catarina.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo ecológico descritivo de séries temporais com dados disponibilizados pelo Departamento de informática do Sistema Único de Saúde¹⁴ (DATASUS) e pela Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), oriundos do Censo demográfico de 2010 e das projeções intercensitárias.

Foi desenvolvido um modelo para estimar o custo da PCV10 e a redução da internação hospitalar e mortalidade por pneumonia, em Santa Catarina (Figuras 1 e 2). As variáveis de avaliação da PCV10 foram as internações por pneumonia e a mortalidade em consequência da doença. Para a avaliação completa da introdução da vacina, deve-se considerar que cada criança tem probabilidade de desenvolver OMA, Pneumonia e DIP pelo *Streptococcus pneumoniae*, porém para efeito desse estudo somente os casos de pneumonia serão avaliados (Figura 2). Não foram contempladas no modelo outras manifestações clínicas da infecção pelo pneumococo. Além disso, também não foram consideradas a resistência a antibióticos associada a este patógeno. Foram consideradas apenas todas as internações e óbitos por pneumonia em menores de cinco anos no estado.

Para a análise foram comparados três momentos: período pré vacinação (2006 - 2009), ano de introdução da vacina (2010) e período pós vacinação (2011 - 2014). No período foram avaliadas as coberturas vacinais com terceira dose da PCV10 apresentadas pelo Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização (SI-API)¹⁴ nos 5 anos (2010 - 2014) e número de doses a ser aplicado, considerando que, para lactentes até seis meses de idade a série de imunização recomendada atualmente consiste em duas doses, com aproximadamente dois meses

de intervalo, seguidos por uma terceira dose aos 12-15 meses de idade^{15,16}.

Os dados do número de internações e custo das internações por pneumonia, óbitos por pneumonia, nascidos vivos, população de 1 a 4 anos e cobertura vacinal foram coletados no DATASUS^{14,17} e validados pela Diretoria de Vigilância em Saúde do Estado.

Todos os custos da análise refletem a realidade para os anos de 2006 a 2014. O custo total da vacina engloba o valor de referência de cada dose produzida pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)¹⁸ pelo número de doses aplicadas ao longo do período para a análise do ano de 2014 e o custo descrito em relatório do Ministério da Saúde¹⁹ para os anos de (2010 a 2014). O custo da administração da vacina (refrigeração, transporte, pessoas, treinamento, entre outros) não foi considerado no modelo uma vez que se encontra diluído entre os 14 tipos diferentes de imunobiológicos oferecidos pelo Programa Nacional de Imunização.

Os custos do tratamento no ambiente hospitalar estão baseados nos custos da Autorização de Internação Hospitalar (AIH) do Sistema Único de Saúde (SUS), descritos no DATASUS²⁰. Todos os custos foram aplicados no ano em que a criança foi internada por pneumonia. A AIH é o valor de referência nacional mínimo definido pelo Ministério da Saúde para remuneração do procedimento. O valor da internação hospitalar compreende: serviços hospitalares: diárias, taxas de salas, alimentação, higiene, pessoal de apoio ao paciente no leito, materiais, medicamentos e serviços auxiliares de diagnose e terapia (exceto medicamentos e exames especiais); e serviços profissionais que correspondem à fração dos atos profissionais (médicos), que atuaram na internação²⁰.

A análise do custo para comparação em um horizonte de tempo de 9 anos se baseou na seguinte fórmula:

Onde:

$$C = A/B - 1 * 100$$

C = Custo

A = Custo total projetado com a vacinação e com as internações por pneumonia ocorridas durante o horizonte da análise 2011 – 2014.

B = custo total das internações por pneumonia durante o horizonte da análise 2006 – 2009.

Observação: O ano de 2010 foi excluído da análise uma vez que foi o ano de implantação da vacina.

O ajuste do custo médio por internação foi realizado pelo Sistema Nacional de Índices de Preços ao Consumidor (SNIPC) que efetua a produção contínua e sistemática de índices de preços ao consumidor, tendo como unidade de coleta estabelecimentos comerciais e de prestação de serviços, concessionária de serviços públicos e domicílios. Este índice é produzido pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), com a denominação de Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (INPC) ^{21,22,23}. O IPCA é o indicador oficial do Governo Federal para aferição das metas inflacionárias, ele mede a variação do custo de vida das famílias com chefes assalariados e com rendimento mensal compreendido entre 1 e 40 salários mínimos mensais e residentes nas áreas urbanas das regiões²³. Para a correção foi utilizado o valor da AIH média do ano de referência corrigido para o mês de julho do ano de 2014, nas sete regiões e para todo o estado. Para o custo da vacina não foi realizado ajuste pois o valor de referência refere-se ao preço em 2014 considerando-se o ICMS de 18%¹⁸. E o preço para cada ano³. Portanto as medidas de avaliação utilizadas foram: número de internação por pneumonia evitados e número de mortes por pneumonia evitados após a introdução da PCV10 no estado de Santa Catarina.

A relação custo da vacina pelo número de mortes evitadas foi calculado a partir da esperança de vida ao nascer em Santa Catarina em 2013, que era de 78,1 anos²², considerando as mortes em menores de 5 anos evitadas no período pós-vacinação.

Considerações éticas

O presente estudo foi realizado exclusivamente com dados secundários obtidos de bases nacionais do Sistema Único de Saúde (SUS), de acesso público e foram respeitados os princípios éticos descritos na Resolução 412/12, do Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde. O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) em maio de 2014 (CAAE 15502013.9.0000.0121) e aprovado sob parecer número 712.012.

RESULTADO

No período entre 2006 e 2014, foram notificadas ao SIH-SUS 75.891 hospitalizações por pneumonia entre as crianças menores de 5 anos de idade em Santa Catarina (Tabela 1). Dessas, 37.703 (49,68%) hospitalizações foram entre 2006 e 2009, 8.087 (10,66%) em 2010 e

30.101 (39,66%) entre 2011 e 2014; uma redução de 8,65%. No mesmo período houve um aumento no número de leitos disponíveis para internação pelo SUS de 3,14%, sendo de 60.145 leitos para 62.035.

O número total de dias de permanência no ambiente hospitalar, das crianças, internadas por pneumonia também apresentou uma redução de 23,44%, apresentado um total de 187.318 dias de permanência antes e 143.407 dias após com tempo médio de internação variando de 4,97 a 4,76 dias (Tabela 1).

Observou-se que a população menor de cinco anos em Santa Catarina apresentou uma queda de 8,14% quando comparado o período pré e pós vacinal, porém com um aumento de 7,24% no número de nascidos vivos e uma redução de 11,60% na população de 1 a 4 anos. A cobertura vacinal no estado em menores de um ano foi de 55,89% em 2010 e nos anos seguintes a cobertura média para terceira dose da PCV10 foi de 95,97% (Tabela 1), porém ao longo dos anos é possível identificar pequenas variações (Tabela 2). Com referência aos níveis de mortalidade, a redução da taxa de mortalidade em menores de 5 anos nos 4 anos após a introdução da vacina foi de 16,59%, destaca-se que em termos numéricos, foram evitadas 19 mortes (Tabela 1).

Com relação à distribuição espacial da AIH para tratamento da pneumonia com e sem correção (Tabelas 2 e 3), observa-se que a região Oeste e o Planalto Norte apresentaram os menores valores médios e a região Nordeste os maiores valores médios por AIH ao longo do período com uma elevação significativa nos anos de 2008 e 2011 (Figura 3).

Os fatores associados ao custo das internações por pneumonia, em crianças menores de cinco anos no período pré e pós implantação da vacina foram de R\$ 689,19 e R\$ 947,22, uma variação percentual de 35,38% (Tabela 3) e após correção pelo IAPC a variação foi de 3,08% sendo o custo médio da internação de R\$ 990,70 antes e R\$ 1.021,23 pós, e de R\$ 1.084,44 no ano de introdução da PCV10 (Tabela 4). Assim, o custo total das internações por pneumonia com correção (IAPC) foi de R\$ 35.471.763,63 entre 2006 a 2009, R\$ 8.600.873,99 em 2010 e de R\$ 29.871.384,68 entre 2011 e 2014; apresentando uma redução na variação percentual de 15,79% (Tabela 6). Está redução está

associada à redução no número de internações, e não ao custo da internação.

O custo unitário da PCV10, produzida na Fiocruz (seringa com 0,5ml), em 2014 era de R\$ 48,20, em um esquema preconizado de 3 doses e um reforço após um ano serão gastos R\$ 144,60 por criança vacinada, portanto o custo total do esquema vacinal com uma cobertura de 93,55% foi de R\$ 12.403.344,15 em 2014 (Tabela 5). Ao custo de R\$ de 67,60 (Tabela 6) por criança foi possível reduzir a taxa de internação por pneumonia por mil em menores de 5 anos em 8,65% e em 16,59% a taxa de mortalidade por cem mil menores de 5 anos.

O custo total das internações por pneumonia, corrigido pelo IAPC mais as três doses PCV10 foi de R\$ 35.471.763,63 no período pré, R\$ 12.970.385,71 em 2010 e de R\$ 63.631.670,92 no período pós-vacinal, o que representou uma variação de 79,39%. E ao avaliar o custo das internações e da PCV10 por criança menor de 5 anos em Santa Catarina esse foi de R\$ 77,82 quando a PCV10 não era disponibilizada no Brasil, de R\$ 31,73 em 2010 e de R\$ 151,89 entre 2011 e 2014 com uma variação percentual de 95,29% (Tabela 6).

Portanto em Santa Catarina é possível observar as reduções nos custos com as internações por pneumonia e um incremento dos custos totais após a introdução da PCV10, porém é preciso lembrar que o que está sendo aqui representado é o recorte de uma das doenças previsíveis pela PCV10. A avaliação de custo efetividade deve ser realizada a partir da avaliação de todas as causas de internação e óbito evitados com a introdução da PCV10.

DISCUSSÃO

A morbidade e mortalidade por pneumonia além de apresentar um impacto na qualidade de vida das crianças e de seus pais, apresenta questões econômicas associadas à doença, como por exemplo, o custo do tratamento, os gastos com antibióticos, internações, exames, entre outros. Diante disso, estudos têm demonstrado que a PCV em crianças é custo-efetiva sob a perspectiva da sociedade, reduzindo os encargos totais decorrentes das doenças pneumocócicas, incluindo a pneumonia^{4,5,6}. Martí e colaboradores, em análise da custo-efetividade que tomou por base os anos de vida ajustados por qualidade (QALY) com a implantação da PCV10 em seis países latino-americanos, incluindo o Brasil, explicam que a incorporação dessa vacina é uma estratégia custo-efetiva na melhoria dos padrões de saúde infantil⁶.

Áreas com condições socioeconômicas desfavoráveis têm maior incidência de pneumonia e devem alcançar altas coberturas vacinais^{11,24,25} para reduzir o número de internações e a mortalidade por pneumonia. Em Santa Catarina, as coberturas vacinais são elevadas e a redução na taxa de internação está associada a manutenção de coberturas vacinais em torno de 95%, porém, com diferenças regionais. Essa redução é significativa e deverá ser ainda maior nos próximos anos, uma vez que só a partir de 2014 temos uma coorte de crianças menores de cinco anos totalmente vacinada. Portanto, nos próximos anos espera-se uma redução ainda maior no número de internações e óbitos na faixa etária de 1 a 4 anos.

A descrição dos custos demonstra a importância da alocação eficiente dos recursos (isto é, baseada na análise de custo-efetividade) e permite a comparação dos benefícios entre momentos diferentes (pré e pós-vacinação) por meio de uma única avaliação. Por outro lado, as limitações desse estudo não permitem sua utilização de forma isolada na tomada de decisão quanto ao custo efetividade da vacina, pois poderia ocasionar interpretações equivocadas, uma vez que esta avaliação se restringe aos casos internados com diagnóstico de pneumonia, e uma avaliação do impacto da vacina deverá incluir as DPI, a OMA e todos os atendimentos ambulatoriais decorrentes dos agravos ocasionados pelo *Streptococcus pneumoniae*.

Quanto à proteção coletiva, representada no benefício indireto conferido pela vacina, a membros da população não vacinados, garantida pela redução da transmissão do pneumococo na comunidade esta também deve ser avaliada²⁶. Nos Estados Unidos esses efeitos indiretos foram observados em crianças não vacinadas e adultos, com aproximadamente dois casos evitados por efeito indireto para cada caso evitado por efeito direto da vacina^{7,27}.

Diante dos resultados apresentados, observa-se uma redução na taxa de internação e mortalidade por pneumonia ocasionando uma redução nos custos diretos com as internações, entretanto, quando o custo total da vacina é incluído na avaliação observa-se uma elevação importante dos custos por criança. Para a OMS são custo efetivas intervenções em saúde pública cuja razão de custo efetividade incremental é de até três vezes o valor do PIB per capita do país onde está sendo conduzida a análise²⁸.

Um aspecto metodológico sobre o presente estudo deve ser destacado, a avaliação se restringe aos custos diretos com as internações por pneumonia em crianças menores de 5 anos, sendo os custos indiretos, com o tratamento, não relatados. No Brasil, os estudos econômicos em saúde vêm sendo mais frequentes nos últimos anos e apresentam análises complexas sobre a implantação da vacina até mesmo, para propor a alteração do esquema vacinal⁹ e a implantação da PCV13, já utilizada em outros países^{6, 29}.

A redução na taxa de internação e mortalidade por pneumonia é significativa em menores de um ano, porém, como o presente estudo não permite associar exposição à doença ao estado vacinal dessas crianças, não se pode confirmar a existência dos efeitos indiretos da vacina. Estas limitações são provenientes do delineamento do estudo ecológico mas podem ser superadas com uma análise cuidadosa de todas as variáveis incluídas no modelo.

Estudos ecológicos têm limitações e análises pré e pós-vacinação precisam ser interpretadas com cautela porque outras alterações nos serviços de saúde podem estar ocorrendo simultaneamente a introdução da vacina. Nesse período de nove anos, outros fatores podem ter contribuído tanto na redução quanto no aumento da taxa de internação e mortalidade por pneumonia, como: a alteração do calendário vacinal para menores de um ano, com a introdução de novas vacinas³⁰, a ampliação do acesso aos serviços de saúde³¹, a pandemia pelo H1N1^{32,33} e uma possível redistribuição dos sorotipos de *Streptococcus pneumoniae*^{34,35,36,37,38}. Assim a avaliação da real efetividade da vacina pode estar prejudicada.

A vacinação de crianças tem sido um importante instrumento para a redução da morbidade e da mortalidade^{39, 40}, e em Santa Catarina essa é uma alternativa de prevenção viável, pois além de custo efetiva, é um procedimento culturalmente aceito pela população e oferecido em todas as Unidades Básicas de Saúde do estado.

Ao avaliar a implantação da PCV10 Sartori e colaboradores⁴¹ relataram uma relação de custo-eficácia incremental de R\$ 778.145,00 por morte evitada e de R\$ 22.066,00 por DALY, valores diferentes dos aqui descritos, de R\$ 12.319,30 por anos de vida ganhos, porém, cada região apresenta suas especificidades, as quais precisam ser cuidadosamente avaliadas.

Apesar dos benefícios identificados com a implantação da PCV10 em Santa Catarina com a redução das internações e mortes por pneumonia em crianças menores de 5 anos, novos estudos devem ser realizados e o monitoramento da ocorrência das doenças decorrentes da

colonização pela *Streptococcus pneumonia* deve ser implementado no estado.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Department of Immunization, Vaccines and Biologicals, data as of January 2014. 2014b. Disponível em: <http://apps.who.int/gho/athena/data/download.xsl?format=xml&target=GHO/MORT_500&profile=excel&filter=MGHEREG:WORLD;GHECAUSES:*;SEX:*;AGEGROUP:*>. Acesso em: 22 maio 2014.
2. Verani, J. R.; Domingues, C. S.; Moraes, J. de. Indirect cohort analysis of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine effectiveness against vaccine-type and vaccine-related invasive pneumococcal disease. *Vaccine*. 2015; 33, (46): 6145-48.
3. Domingues CM, Verani JR, Montenegro Renoier EI, De Cunto Brandileone MC, Flannery B, De Oliveira LH, et al. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. *Lancet Respir Med*. 2014; 2: 464-71.
4. Diaz J, Terrazas S, Bierrenbach AL, Toscano CM, Alencar GP, Alvarez A, et al. Effectiveness of the 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV-10) in Children in Chile. A Nested Case-Control Study Using Nation wide Pneumonia Morbidity and Mortality Surveillance Data. *PLoS ONE*. 2016; 11 (4): e0153141.
5. Farkouh RA, Hall-Murray C, Klok RM, Hilton B, Isturiz RE. Comment on: “Cost-Effectiveness Evaluation of the 10-Valent Pneumococcal Non-Typeable *Haemophilus influenzae* Protein D Conjugate Vaccine and 13-Valent Pneumococcal Vaccine in Japanese Children. *Infectious Diseases and Therapy*. 2015; 4 (2): 227-233.
6. Martí SG, Colantonio L, Bardach A, Galante J, Lopez A, Caporale J, et al. A cost-effectiveness analysis of a 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in children in six Latin American countries. *Cost Eff Resour Alloc*. 2013; 11:21.
7. Souza CPR, Ribeiro JGL, Moraes JC, Berezin E, Monteiro RDC, Análise de custo efetividade da vacina pneumocócica conjugada 7-valente, na prevenção da doença pneumocócica, no

- cenário do Sistema Único de Saúde. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*. 2009; 11: 11-17.
8. Gentile A, Bardach A, Ciapponi A, Garcia-Marti S, Aruj P, Glujovsky D, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in children of Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2012; 16(1): 5–15.
 9. Palmu AA, Jokinen J, Borys D, Nieminen H, Ruokokoski E, Siira L, et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet*. 2013; 381:214-22.
 10. Suarez V, Michel F, Toscano CM, Bierrenbach AL, Gonzales M, Alencar AP, Matus CR, Andrus JK, de Oliveira LH. Impact of pneumococcal conjugate vaccine in children morbidity and mortality in Peru: Time series analyses. *Vaccine*. 2016; 34(39):4738-43.
 11. Afonso, E.T. et al. Effect of 10-valent pneumococcal vaccine on pneumonia among children, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*. 2013; 19(4): 589-97,
 12. Saokaew S, Rayanakorn A, Wu DBC, Chaiyakunapruk, N. Cost Effectiveness of Pneumococcal Vaccination in Children in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review. *PharmacoEconomics*. 2016; 1: 1-15.
 13. Bricks, L. F.; Berezin, E. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on the prevention of invasive pneumococcal diseases. *Jornal de Pediatria*. 2006; 82(3): 67-74.
 14. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunização. SI-PNI - Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
 15. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Informe Técnico da Vacina Pneumocócica 10-valente (conjugada). Brasília: 2010. 1-18.
 16. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Nota Informativa N° 149, de 2015. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
 17. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Sistema de Informações em Saúde. DATASUS. Brasília, 2012. Disponível em:
<<http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php?area=359A1B375C2>

D0E0F359G19HIJd2L2412M0N&VInclude=../site/infsaude.php>.

Acesso em: 03 fev. 2016.

18. Godoi, I. P.; Nascimento, C. R. M. Eficácia, segurança e custo efetividade da vacina PCV13. Centro Colaborador do SUS: Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde – CCATES. Belo Horizonte, 2015.

19. Domingues, C. M. A. S.; et al. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. *Lancet Respiratory Medicine*. 2014; 2(6): 464-71.

20. Ministério da saúde. Manual de procedimento do sistema de informação sobre mortalidade. Brasília: Ministério da Saúde. Fundo Nacional de Saúde, 2001.

21. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Ministério do Planejamento Orçamento e Gestão. Divisão Político-Administrativa. [Internet]. 2014. Disponível em: <<http://www.ngb.ibge.gov.br/Default.aspx?pagina=divisao>>. Acesso em: 03 mar. 2014.

22. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Gerência de Estudos e Análises da Dinâmica Demográfica. 2013. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tabuadevida/2013/default.shtm>>. Acesso e 23 jan. 2016.

23. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Ministério do Planejamento Orçamento e Gestão. Divisão Político-Administrativa. [Internet]. IPCA. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/precos/inpc_ipca/defaultseriesHist.shtm>

24. Brotons P, Gelabert G, Launes C, Sicuri E, Pallares R, Munoz C. Cost of hospitalizing children with invasive pneumococcal pneumonia, Vaccine. 2013; 4: 1117-22.

25. Andrade AL, Afonso ET, Cristo EB, Morais-Neto OL, Policena G, Toscano CM, et al. Overall and indirect effect of PCV10 on pneumonia hospitalizations in children in Brazil after 3 years of vaccination. In: 33rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). 2015.

26. Musher DM. Pneumococcal Vaccine -- Direct and Indirect ("Herd") Effects. *N Engl J Med* 2006; 354:1522-1524.

27. Lexau CA, Lynfield R, Danila R, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older

- adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2005; 294:2043-51.
28. World Health Organization Commission. Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Report of the Commission on macroeconomics and Health. Geneva: World Health Organization; 2001
 29. Moraz G, Garcez AS, Assis EM, Santos JP, Barcellos NT, Kroeff LR. Cost-effectiveness in health in Brazil: a systematic review. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2015; 20(10): 3211-3229.
 30. Domingues CMAS, Teixeira AMS. Coberturas vacinais e doenças imunopreveníveis no Brasil no período 1982-2012: avanços e desafios do Programa Nacional de Imunizações. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2013; 22(1):9-27.
 31. Brasil VP, Costa JSD da. Hospitalizações por condições sensíveis à atenção primária em Florianópolis, Santa Catarina - estudo ecológico de 2001 a 2011. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2016; 25(1):75-84.
 32. Schuelter-Trevisol F, Dutra MC, Uliano EJM, Zandomênicio J, Trevisol DJ. Perfil epidemiológico dos casos de gripe A na região sul de Santa Catarina, Brasil, na epidemia de 2009. *Rev. Panam Salud Publica*. 2012; 32(1):82-6.
 33. Magalhães J, Pinho L, Mendes C, Dias A, Zilhão C, Garrido C, Pinto S, Reis MG, Guedes M. Infecção por H1N1 num Serviço de Pediatria. *Rev. Nascer e Crescer (Porto)*. 2012; 21(1): 9-12.
 34. Santos, MS dos, Azevedo, J., Menezes, AP de O., Cordeiro, SM, Escobar, CE, Lima, JB, Reis, JN. Temporal trends and clonal diversity of penicillin non-susceptible pneumococci from meningitis cases from 1996 to 2012, in Salvador, Brazil. *BMC Infectious Diseases*. 2015; 15(302):1-10.
 35. Menezes AP de O, Azevedo J, Leite MC, Campos LC, Cunha M, Carvalho MdaGS, Reis MG, Ko AI, Weinberger DM, Ribeiro G. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among children in an urban setting in Brazil prior to PCV10 introduction. *Vaccine*. 2015; 34(6):791-7.
 36. Mott M, Caierão J, da Cunha GR, Perez LRR, Matusiak R, de Oliveira KRP, d'Azevedo PA, Dias C. Susceptibility profiles and correlation with pneumococcal serotypes soon after implementation of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. *Journal of Infectious Diseases*. 2014;20: 47-51.

37. Neves FPG, Pinto TCA, Corrêa MA, dos Anjos Barreto R., de Souza Gouveia Moreira L, Rodrigues HG, Teixeira LM. Nasopharyngeal carriage, serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* among children from Brazil before the introduction of the 10-valent conjugate vaccine. *BMC Infectious Diseases*. 2013; 13:1-7.
38. Tregnaghi MW, et al. Efficacy of pneumococcal nontypable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in young Latin American children: A double-blind randomized controlled trial. *PLoS Medicine*. 2014; 11(6): e1001657.
39. Ifedayo MO, et al. Cohort profile: the Kilifi vaccine monitoring study *int. J. Epidemiol*. 2016,202:1-9.
40. Sartori, A. M.; de Soárez, P. C.; Novaes, H. M. Cost-effectiveness of introducing the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the universal immunisation of infants in Brazil. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 2012; 66(3):210-7.

Tabela 1- Fatores associados à avaliação da Pneumonia em crianças menores de cinco anos no período pré, pós e de implantação da vacina em Santa Catarina.

Variável	Pré-vacinal (2006-2009)	Implantação da Vacina* (2010)	Pós-vacinal (2011-2014)	Diferença Pós-Pré	Variação %
	IC95%	IC95%	IC95%		
Total de Nascidos vivos	334.786	84.611	359.019	24.233	7,24
População de 1 a 4 anos	1.488.408	324.137	1.315.712	-172.696	-11,6
População total menor de 5 anos	1.823.194	408.748	1.674.731	-148.463	-8,14
Total de internações	37.703	8.087	30.101	7.602	-20,16
Total de leitos disponíveis para internação	60.145	15.366	62.035	3,14	3,14
Taxa de internação média por pneumonia em menores de 5 anos	19,51	18,57	17,82		
Taxa de internação média por pneumonia em menores de 5 anos	19,51 (16,54-22,47)	18,57 (12,61-24,53)	17,82 (15,18-20,46)	-1,69	-8,66
Dias de permanência em menores de 5 anos	187.318	37.667	143.407	-43.911	-23,44
Média de permanência (dias)	4,97	4,66	4,76	-0,21	-4,22
Permanência hospitalar por Pneumonia (dias)	0,103	0,092	0,086	-0,017	-16,86
Número de óbitos em menores de 5 anos	144	30	125	-19	-13,19
Taxa de mortalidade média***	9,1 (6,97 – 11,23)	8,45 (5,81 – 11,26)	7,59 (6,18 – 8,99)	-1,51	-16,59
Cobertura Vacinal	-	55,89 (52,56 – 59,22)	95,97 (93,65 – 96,28)	-	-

Fonte: Pesquisa do autor.

Notas: *Ano de implantação da vacina PCV10 em Santa Catarina. **Taxas de Internação por 1000 habitantes. *** Taxa de mortalidade por 100.000 habitantes

Tabela 2- Fatores associados a avaliação da PCV10 em crianças menores de cinco anos em Santa Catarina, 2006 – 2014.

Variável	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Taxa de mortalidade por pneumonia <1 ano*	28,53	21,98	32,84	21,56	21,27	30,86	16,9	24,55	11,81
Taxa de mortalidade por pneumonia 1-4 anos*	3,05	2,16	3,69	6,477	3,7	3,7	5,18	2,78	3,54
Taxa de mortalidade por pneumonia <5 anos*	7,25	5,76	9,37	9,45	7,34	9,47	7,68	7,49	5,32
Taxa de internação hospitalar por pneumonia <1 ano**	53,23	52,87	44,97	48,13	40,51	40,06	42,31	36,62	31,88
Taxa de internação hospitalar por pneumonia 1-4 anos**	12,71	14,05	13,77	16,42	14,37	13,3	13,59	12,55	11,06
Taxa de internação hospitalar por pneumonia >5 anos**	19,38	21,08	19,85	22,67	19,78	18,98	19,71	17,76	15,55
Tempo de permanência hospitalar por pneumonia <1 ano (dias)	25.181	25.824	19.698	20.614	17.314	17.544	19.040	17.925	16.371
Tempo de permanência hospitalar por pneumonia 1-4 anos (dias)	25.745	23.659	21.758	24.839	20.353	18.408	18.942	18.145	17.032
Tempo de permanência hospitalar por pneumonia <5 anos (dias)	50.926	49.483	41.456	45.453	37.667	35.952	37.982	36.070	33.403
Cobertura vacinal PCV10 (%)***	-	-	-	-	55,74	98,02	94,66	95,7	93,55
Total de leitos disponíveis (Julho)	14.815	15.091	15.082	15.157	15.366	15.258	15.258	15.767	15.752
Tempo médio de internação por Pneumonia <1 ano	5,62	5,96	5,14	5,13	5,05	5,01	5,07	5,46	5,51
Tempo médio de internação por Pneumonia 1 – 4 anos	4,75	4,55	4,49	4,45	4,37	4,27	4,25	4,46	4,54
Tempo médio de internação por Pneumonia <5 anos	5,15	5,2	4,77	4,74	4,66	4,6	4,63	4,91	4,97

Fonte: Pesquisa do autor.

Notas: * Taxa de mortalidade por 100.000 habitantes. **Taxas de Internação por 1000 habitantes. *** Cobertura com terceira dose da PCV10.

Tabela 3 - Custo médio das internações por pneumonia por região, Santa Catarina 2006 – 2014.

Regiões	Período Pré- vacinal	IC 95%	Ano de Implantação	IC 95%	Período Pós- vacinal	IC 95%	Variação %
Oeste	590,08	566,27-613,88	712,79	660,47-765,12	781,55	754,15-808,94	32,45
Itajaí	679,79	654,24-705,34	911,54	852,37-970,72	933,13	903,20-963,07	37,27
Grande Florianópolis	719,97	693,67-746,26	953,70	893,17-1.014,23	986,94	956,16-1.017,73	37,08
Planalto Serrano	659,44	634,28-684,61	716,25	663,79-768,70	882,6	853,48-911,71	33,84
Nordeste	890,73	861,49-919,98	1.161,01	1.094,22-1.227,79	1.224,48	1.190,18-1.258,77	37,47
Sul	738,69	712,06-765,32	867,85	810,11-925,58	1000,04	969,05-1.031,03	35,38
Planalto Norte	608,64	584,47-632,82	767,46	713,17-821,76	821,81	793,72-849,90	35,02
Santa Catarina	698,19	688,40-707,98	870,08	848,23-891,94	947,22	935,82-958,62	35,38

Fonte: Pesquisa do autor.

Tabela 4. Custo médio das internações por pneumonia com correção pelo IPCA, por região, Santa Catarina 2006 – 2014.

Regiões	Período Pré-vacinal	IC 95%	Ano de Implantação	IC 95%	Período Pós-vacinal	IC 95%	Variação %
Oeste	828,72	800,50-856,93	888,4	829,98-946,82	841,93	813,50-870,37	1,59
Itajaí	950,16	919,95-980,37	1.136,12	1.070,06-1.202,18	1.003,11	972,07-1.034,14	5,72
Grande Florianópolis	998,81	967,84-1.029,78	1.188,66	1.121,09-1.256,23	1.065,78	1.033,79-1.097,77	3,5
Planalto Serrano	930,27	900,38-960,16	892,71	834,15-951,27	948,53	918,35-978,71	1,96
Nordeste	1.250,21	1.215,56-1.284,86	1.447,03	1.288,04-1.359,35	1.323,70	1.010,92-1.074,20	5,88
Sul	1.042,56	1.010,92-1.074,20	1.081,65	1.017,19-1.146,11	1.079,28	1.047,09-1.111,48	3,53
Planalto Norte	857,3	828,61-885,99	956,54	895,92-1.017,16	886,34	857,16-915,52	3,39
Santa Catarina	979,72	968,12-991,31	1.084,44	1.060,05-1.108,84	1.021,24	1.009,40-1.033,07	4,24

Fonte: Pesquisa do autor.

Tabela 5 Fatores associados a avaliação da PCV10 em crianças menores de cinco anos em Santa Catarina, 2014.

Variáveis	<1 ano	1-4 anos	<5 anos
Total de Crianças (SINASC)	93.153	339.183	432.336
Internações por Pneumonia (SIH/CID J12-J18)	2.970	3.751	6.721
Taxa de Internação Hospitalar por Pneumonia (1.000)	31,88	11,06	15,54
Total esperado de casos de pneumonia *	29.700	37.510	67.210
Custo Total da Vacina PCV10 (3 doses) ao ano***	8.400.742,48	4.002.601,67	12.403.344,15
Custo das internações por pneumonia em 2014	2.927.022,40	3.696.720,88	6.623.743,28
Custo vacina e internação em 2014	11.327.764,88	7.699.322,55	19.027.087,43
Número estimado de internações mantendo a taxa de internação do período pré-vacinal (< 1 ano 49,76% e 1-4 anos 14,14%)	4.635	4.796	9.431
Diferença entre o número de internações no período pós-vacinal estimado e registrado	-1.665	-1045	-2.710
Custo médio da internação por pneumonia em 2014	985,43	985,43	985,43
Custo estimado da internação em 2014 (sem PCV10)	4.567.468,05	4.726.122,28	9.293.590,33
Redução do custo com internação	1.640.740,95	1.029.774,35	2.670.515,30
Anos de vida ganhos (78,1**)	1.093,40	-	1.093,40
Total de óbitos em 2014	10	13	23
Custo da vacina por anos de vida ganhos	8.212,86		12.319,30
Total estimado de óbitos em 2014 (média da taxa de mortalidade período pré-vacinal)	24	13	37
Custo projetado total das internações por criança sem a implantação da PCV10	49,03	13,93	21,5
Custo total das internações e da PCV10 por criança	121,6	22,7	44,01

Fonte: Pesquisa do autor.

Notas: *Casos de pneumonia ambulatoriais foram estimados a partir das taxas de hospitalização com base na proporção de pneumonia com necessidade de hospitalização Total provável de casos de pneumonia uma vez que 10% são internados (RUDAN, 2008).** Expectativa de vida ao nascer para ambos os sexos, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 2013.***Custo da PCV10 em 2014 \$48,20 (Centro Colaborador do SUS: Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde, 2015)

Tabela 6 - Fatores associados a avaliação do custo das internações por pneumonia em crianças menores de cinco anos no período pré-vacinal, pós-vacinal e de implantação da vacina em Santa Catarina.

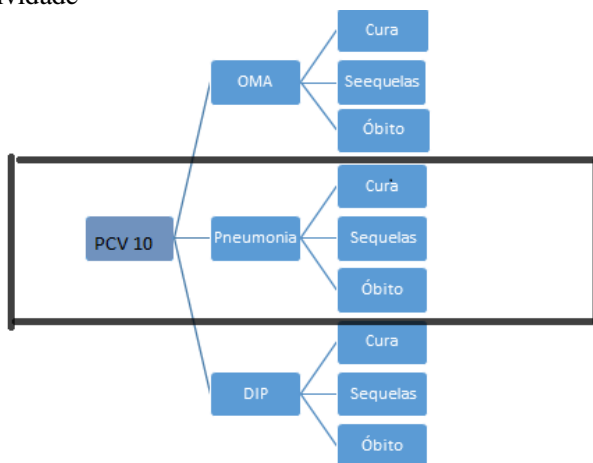
Variável	Pré-vacinal (2006-2009)	Implantação da Vacina (2010)	Pós-vacinal (2011- 2014)	Variação
	IC95%	IC95%	IC95%	%
Custo médio da internação por pneumonia (IAPC)	990,70 (785,25-1.196,16)	1.084,44	1.021,23 (960,32-1.082,16)	3,08
Custo total das internações por pneumonia (IAPC)	35.471.763,63	8.600.873,99	29.871.384,68	-15,79
Custo total da vacina por nascido vivo vacinado*	-	4.369.511,72	33.760.286,24	-
Custo total internação + vacina	35.471.763,63	12.970.385,71	63.631.670,92	79,39
Custo total por criança	77,82	31,73	151,89	95,29
Custo incremental com a vacina por internação evitada**	-	-	67,6	

Fonte: Pesquisa do autor.

Notas: *Valor Unitário da vacina segundo MS 2010-\$30,80; 2011/2012 -\$31,29; 2013 – \$33,01 e 2014-\$34,92.

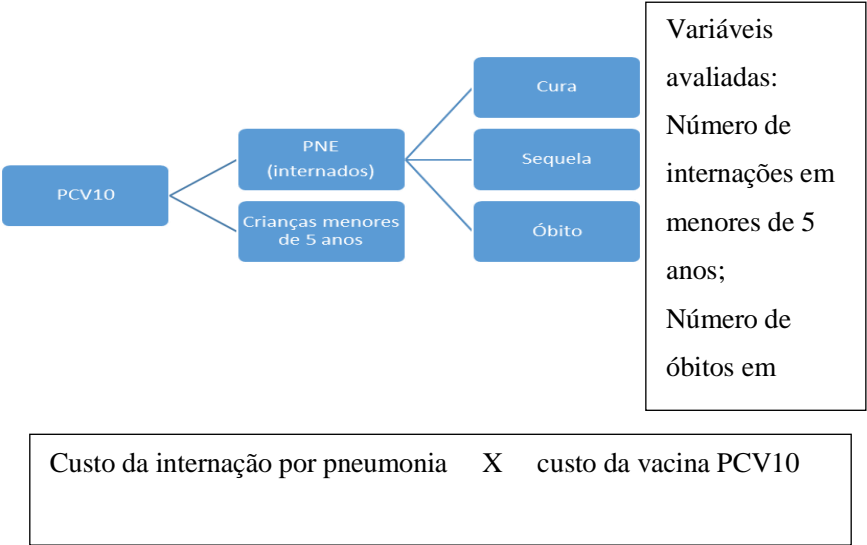
Vacinação com 3 doses + 1 reforço. **Custo das doses aplicadas – internações evitadas/por criança menor de 5 anos.

Figura 1 - Recorte para descrever o impacto da PCV 10 na análise de custo efetividade



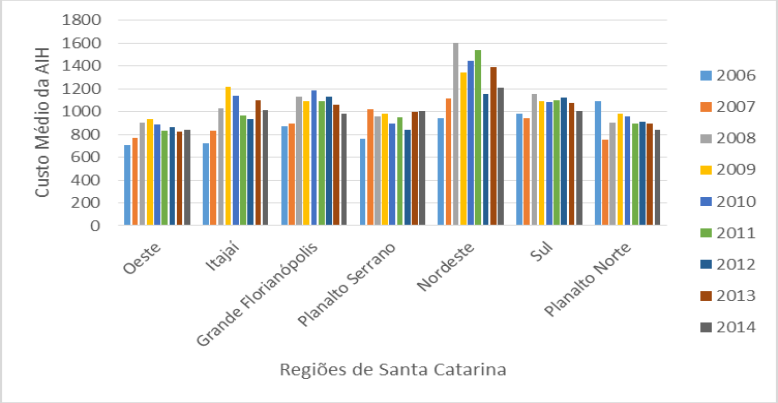
Fonte: Pesquisa do autor.

Figura 2 – Modelo para o delineamento do estudo da PCV10 no estado de Santa Catarina.



Fonte: Pesquisa do autor.

Figura 3 - Custo total médio da AIH no tratamento da pneumonia por região. Santa Catarina, 2006 – 2014.



Fonte: Pesquisa do autor.

PARTE III

1 CONCLUSÕES

Após concluir as avaliações observou-se uma redução da taxa média de mortalidade por pneumonia em menores de cinco anos de 16,59% nos primeiros quatro anos da implantação da vacina PCV10 no estado de Santa Catarina. Com uma redução na taxa de mortalidade por pneumonia de 9,10 para 7,59 por 100 mil crianças, porém, observa-se uma divisão entre as regiões com redução (Grande Florianópolis, Sul, Planalto Norte e Nordeste) e outras com aumento do gradiente das taxas anuais (Oeste, Itajaí e Serra).

No que tange a internação por pneumonia entre crianças menores de cinco anos, na comparação entre o período anterior com o período posterior ao uso da vacina, a diferença percentual da taxa de internação por pneumonia em menores de 1 ano, variou de -44,10% na região Oeste a -1,35% no Planalto Serrano, e entre as crianças de 1 a 4 anos de -37,05% no Planalto Norte a 16,88% no Planalto Serrano. A redução da taxa de internação por pneumonia em menores de um ano foi de 23,25% e 8,35% em crianças de 1 a 4 anos em todo o estado de Santa Catarina. Porém no Planalto Serrano as taxas de internação por pneumonia permaneceram elevadas.

Quanto a cobertura vacinal, Santa Catarina apresenta elevadas coberturas vacinais, porém apresentando uma distribuição heterogênea. As coberturas de 95% ou mais predominaram, mas foram encontrados municípios com coberturas inferiores a 60% em todos os anos analisados. No que tange a cobertura vacinal ao longo do período de implantação, observa-se que em 2010 apenas 3,41% dos municípios alcançaram coberturas de 95% ou mais, porém nos anos subsequentes as coberturas com a PCV10 aumentam e tornam-se mais homogêneas. Um aumento em 10% na cobertura vacinal foi capaz de reduzir em 3% as internações por pneumonia em menores de 1 ano.

Com relação aos leitos disponíveis para internação destas crianças, o parâmetro utilizado no Brasil é de 2,5 leitos gerais para cada mil habitantes, porém, este só foi alcançado em quatro regiões do estado apresentando uma variação de 3,32 leitos por mil habitantes na Grande Florianópolis em 2007 a 0,89 leitos por

mil habitantes no Planalto Serrano em 2012. Na avaliação do estado foi possível identificar associação significativa entre a taxa de internação por pneumonia e a presença de leitos disponíveis principalmente entre os menores de 1 ano.

Na ausência de vacinação, as internações e óbitos por pneumonia apresentam pequenas alterações ao longo dos anos. Após 2011 ocorre uma redução nas taxas de internação e de mortalidade e uma redução de 15,79% no custo total das internações. Com a introdução da vacina o custo médio avaliado com as internações e a PCV10 foi de R\$ 151,89 por criança, um custo incremental com a vacina por internação evitada de R\$ 67,60.

O estudo sugere que os investimentos com a implantação da PCV10 resultaram em redução das taxas de mortalidade e internações por pneumonia em crianças menores de 5 anos em Santa Catarina. A vacinação não custa menos ao estado que as hospitalizações por pneumonia pagas pelo SUS. Mas, em média, evita uma hospitalização por menos de R\$70,00, e uma morte por R\$ 12.319,30. Relembrando que nas avaliações econômicas da efetividade da implantação da PCV10 devem ser consideradas ainda a morbidade e a mortalidade relacionadas às outras doenças evitadas pela vacina, bem como as hospitalizações no setor privado.

2 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O maior objetivo de um Programa Nacional de Imunização é reduzir a ocorrência das doenças imunopreveníveis e suas complicações em populações humanas. A introdução da PCV10 no programa tem como objetivo reduzir o número de casos e óbitos das doenças ocasionadas pelos sorotipos vacinais. Esta vacina é utilizada em diferentes regiões do mundo com resultandos muito distintos no que se refere a redução das taxas de mortalidade infantil. Reconhecer o perfil das internações hospitalares e da mortalidade por pneumonia no estado de Santa Catarina é importante para avaliar a necessidade de mudanças na escolha da vacina a ser utilizada e na formulação de políticas que garantam a continuidade do programa. O acompanhamento rigoroso da ocorrência da doença e o monitoramento das coberturas vacinais até 2014, demonstram o impacto da vacina na redução nos casos graves e óbitos por pneumonia.

Embora sejam realizadas avaliações constantes pelo PNI, as avaliações pontuais permitem análises mais complexas e a identificação das especificidades de cada região do estado. Esta tese apresenta o perfil das internações e mortes por pneumonia em crianças menores de cinco anos e os custos da vacina e das internações demonstrando a efetividade do programa de imunização no estado.

Somente o acompanhamento constante dos custos e do perfil de morbidade e de mortalidade das doenças imunopreveníveis poderá reduzir a mortalidade em menores de cinco anos e auxiliar os profissionais da saúde ao determinar as melhores estratégias de vacinação.

REFERÊNCIAS

- ABAID, R. A.; NEDEL, F. B.; ALCAYAGA, E. L. Condições sensíveis à atenção primária: confiabilidade diagnóstica em SANTA CRUZ do SUL, RS. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, Santa Cruz do Sul, v. 4, n. 3, dez. 2014.
- AFONSO, E.T. et al. Effect of 10-valent pneumococcal vaccine on pneumonia among children, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 19 n. 4, p. 589-97, abr. 2013.
- AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS. **Science Medicines Health. Procedure Management & Business Support**. Jun. 2014. Disponível em: <<http://www.ema.europa.eu>>. Acesso em: 23 maio 2014.
- ANDRADE, A. L. et al. Direct Effect of 10-Valent Conjugate Pneumococcal Vaccination on Pneumococcal Carriage in Children Brazil. **PLOS ONE**, v. 9, n. 6, p. 98121-8, jun. 2014.
- ANDRADE, A. L. et al. Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and young children in Goiania, Brazil. **Vaccine**, v. 30, n. 10, p. 1901–9, fev. 2012.
- ANDRADE, A. L.; Minamisava, R.; POLICENA, G.; CRISTO, E. B.; DOMINGUES, C. M. S.; DE CUNTO BRANDILEONE, M. C.; ALMEIDA, S. C. G.; TOSCANO, C. M.; BIERRENBACH, A. L.. Evaluating the impact of PCV-10 on invasive pneumococcal disease in Brazil: A time-series analysis. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 12, p. 285-292, 2015.
- ANGOULVANT F., LEVY C., GRIMPREL E., et al.. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children. *Clin Infect Dis*. v. 58, p. 18–24, 2014.
- ATIENZA, M. G.. Evaluación económica de un programa de vacunación frente al neumococo en población pediátrica. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2010. **Serie Avaliación de tecnoloxías**. Consultas Técnicas; CT2010/03.
- ATLAS do Desenvolvimento Humano no Brasil 2013. IPEA; FJP; PNUD, 2013. Disponível em: . Acesso em: 12 jan.2014.
- AXELSSON I.; SILFVERDAL, S. A.. Mortalidade por pneumonia entre crianças brasileiras: uma história de sucesso. **Jornal de Pediatria**, v. 87, n. 2, p. 85-7, 2011.

BARROSO, D. E. et al. β -Lactam resistance, serotype distribution, and genotypes of meningitis-causing *Streptococcus pneumoniae*, Rio de Janeiro, Brazil. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 31, n.1, p. 30-6, jan. 2012.

BECKER-DREPS, S. et al. Changes in childhood pneumonia and infant mortality rates following introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Nicaragua. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 33, n. 6, p. 637-42, jun. 2014.

BELLES, N.. Oportunidades perdidas. **Revista Paraense de Medicina**, v. 21, n. 2, p. 61-2, jun. 2007 Disponível em:

<http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-59072007000200014&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 03 dez. 2014.

BEREZIN, E. N.. Vacinas pneumocócicas e pneumonias. J. Pediatr. Rio de Janeiro, v. 88, n. 1, p. 97-8, 2012.

BISH A, YARDLEY, L., NICOLL, A, MICHIE, S.. Fatores associados à captação de vacinação contra a gripe pandêmica: Uma revisão sistemática. **Vaccine**, v. 29, n. 38, p. 6472-84, set. 2011.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Ministério do Planejamento Orçamento e Gestão. Divisão Político-

Administrativa. [Internet]. 2014. Disponível em:

<<http://www.ngb.ibge.gov.br/Default.aspx?pagina=divisao>>. Acesso em: 03 mar. 2014.

_____. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Ministério do Planejamento Orçamento e Gestão. Divisão Político-Administrativa.

[Internet]. **Brasil em Síntese 2016**. Disponível em:

<<http://brasilemsintese.ibge.gov.br/populacao/taxas-de-mortalidade-infantil.html>>. Acesso em: 23 jan. 2016.

_____. **Manual de procedimento do sistema de informação sobre mortalidade**. Brasília: Ministério da Saúde. Fundo Nacional de Saúde, 2001.

_____. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 466. **Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos**. 2012a.. Disponível

em:<<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>>.

Acesso em: 20 jul. 2013.

_____. Ministério da Saúde. **A declaração de óbito**: documento necessário e importante. Ministério da Saúde, Conselho Federal de Medicina, Centro Brasileiro de Classificação de Doenças. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

_____. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Estabelece as prioridades, objetivos, metas e indicadores de monitoramento e**

avaliação do Pacto pela Saúde, nos componentes pela Vida e de Gestão, e as orientações, prazos e diretrizes do seu processo de pactuação para o biênio 2010 – 2011. Portaria GM/MS nº 2669, de 03 de novembro de 2009

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais.** 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunização. **Protocolo de monitoramento rápido de cobertura pós campanha de vacinação contra a poliomielite em crianças de 6 meses a menores de 5 anos de idade e pós-campanha com a vacina tríplice viral em crianças de 1 ano a menores de 5 anos de idade - Brasil,** Brasília, jan. 2015a. Disponível em:

<http://pni.datasus.gov.br/sipni/documentos/Protocolo_MRC_vers%E3o_27-01-2015.pdf>. Acesso em: 23 de abril de 2015.

_____. Ministério da Saúde. Departamento de Apoio à Gestão Descentralizada. **Orientações acerca dos indicadores de monitoramento avaliação do Pacto pela Saúde, nos componentes pela vida e de gestão para o biênio 2010 – 2011.** Portaria GM/MS nº 2669, de 03 de novembro de 2009 e Portaria GM/S nº 3.840, de 07 de dezembro de 2010. Brasília, fevereiro de 2011a.

_____. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. **Sistema de Informações em Saúde.** DATASUS. Brasília, 2012b. Disponível em: <<http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php?area=359A1B375C2D0E0F359G19HIJd2L2412M0N&VInclude=../site/infsaude.php>>. Acesso em: 03 abr. 2014.

_____. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. **Sistema de Informações em Saúde.** DATASUS. Brasília, 2012c. Disponível em: <<http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php?area=359A1B375C2D0E0F359G19HIJd2L2412M0N&VInclude=../site/infsaude.php>>. Acesso em: 03 fev. 2016.

_____. Ministério da Saúde. Organização Pan-Americana da Saúde. **Avaliação de impacto na saúde das ações de saneamento: marco conceitual e estratégia metodológica.** Organização Pan-Americana da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

_____. Ministério da Saúde. **Programa Nacional de Imunização. SI-PNI - Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações.** Brasília: Ministério da Saúde; 2011b.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância **Epidemiológica. Informe Técnico da Vacina Pneumocócica 10-valente (conjugada).** Brasília: 2010a. 18 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Disponível em: <http://www.sgc.goias.gov.br/upload/links/arq_723_infotec.pdf>. Acesso em: 22 mar. 2011.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Nota Informativa N° 149, de 2015.** Brasília: Ministério da Saúde, 2015b.

_____. Pesquisa nacional de saúde. **Acesso e utilização dos serviços de saúde, acidentes e violências:** Brasil, grandes regiões e unidades da federação. Rio de Janeiro: IBGE, 2015c.

_____. Presidência da República. **Objetivos de Desenvolvimento do Milênio** – Relatório Nacional de Acompanhamento. Brasília: Ipea, 2010b.

_____. **Programa Nacional de Imunizações:** PNI 25 anos. Brasília: Ministério da Saúde: Fundação Nacional de Saúde, 1998.

BRASIL. Tribunal de Contas da União TC 019.602/2014-6 1. **Relatório de Auditoria. Órgãos/Entidades: Ministério da Saúde - MS, Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos da Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz, Instituto Butantan – IB, Fundação Ezequiel Dias – Funed e Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa.** Brasília, 17 de fev. 2016. Disponível em: <www.ccates.org.br/content/_pdf/PUB_1438180763.pdf>. Acesso em: 13 de set. 2016.

BRICKS, L. F.; BEREZIN, E.. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on the prevention of invasive pneumococcal diseases. **Jornal de Pediatria**, v. 82, n. 3, p. 67-74, 2006.

BROOKS, W. A.. A four-stage strategy to reduce childhood pneumonia-related mortality by 2015 and beyond. **Vaccine**, v. 27, n. 5, p. 619–2329, jan. 2009.

CAIERÃO, J. et al. Serotypes and Genotypes of Invasive Streptococcus pneumoniae Before and After PCV10 Implementation in Southern Brazil. **PLoS ONE**, v. 9, n. 10, e111129, 2014.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Invasive pneumococcal disease in young children before licensure of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine - United States, 2007.

MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report, v. 59, n. 9, p. 253-57, 2010.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC).

Vaccines and Preventable Diseases: PCV13 (Pneumococcal Conjugate) Vaccine Recommendations, Scenarios and Q & As for health care professionals about PCV13 for immunocompromised adults. Disponível em:

<<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5909a2.htm>>.

Acesso em: 06 de janeiro de 2014.

CENTRO DE ESTUDOS AUGUSTO LEOPOLDO AYROSA GALVÃO (CEALAG). **Inquérito de Cobertura Vacinal nas Áreas Urbanas das Capitais**. Brasil (Cobertura Vacinal 2007). São Paulo: CEALAG; 2009.

CHACON-CRUZ E. et al. Pneumococcal disease: emergence of serotypes 19A and 7F

following conjugate pneumococcal vaccination in a Mexican hospital.

Journal of Infection in Developing Countries, v. 15; n. 6, p. 516-20, jun. 2012.

CONSELHO ESTADUAL DE SANTA CATARINA. Aprova o Plano Diretor de Regionalização de Santa Catarina - PDR 2008. **Resolução Nº 005/Ces/2009** de 03 de março de 2009.

CORREIA, L.O. dos S.; PADILHA, B. M.; VASCONCELOS, S. M. L.. Methods for assessing the completeness of data in health information systems in Brazil: a systematic review. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, n. 11, p. 4467-4478, 2014.

CORREA, R. de A. et al. Diretrizes brasileiras para pneumonia adquirida na comunidade em adultos imunocompetentes - 2009. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, n. 6, p. 574-601, jun. 2009.

DESTEFANO, F.; PFEIFER, D.; NOHYNEK H.. Perfil de segurança das vacinas conjugadas pneumocócicas: revisão sistemática de pré e pós-licenciamento de dados. **Revista de Saúde Pública**, v. 86 n. 5, p. 373-80, 2008.

DINIZ, M. de O; FERREIRA, L. C. de S.. **Biotecnologia aplicada ao desenvolvimento de vacinas**. Estud. av., São Paulo, v. 24, n. 70, 2010. Disponível em

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142010000300003&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 15 maio 2014.

DOMINGUES, C. M. A. S; TEIXEIRA, A. M. da S.. Coberturas vacinais e doenças imunopreveníveis no Brasil no período 1982-2012: avanços e desafios do Programa Nacional de Imunizações. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 22, n. 1, p. 9-27, mar. 2013. Disponível em:

- <http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742013000100002&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 05 out. 2015.
- DOMINGUES, C. M. A. S.; et al. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. **Lancet Respiratory Medicine**, v. 2, n. 6, p. 464-71, jun.2014.
- ESPINOSA-de los MONTEROS, L. E. et al. Reemplazo de serotipos de Streptococcus pneumoniae en niños con vacuna conjugada antineumocócica 7V en México. **Salud Pública de Mexico**, v. 52, n.1, p. 4-13, 2010.
- FARHAT, C. K.; CINTRA, O. A. L.; TREGNAGHI, M. W.. Vaccination and the respiratory tract – what should we know? **Jornal de Pediatria**, v. 78, n. 2, p. 195-04, 2002.
- FEIJÓ, R. B.; CUNHA, J.; KREBS, L. S.. Calendário vacinal na infância e adolescência: avaliando diferentes propostas. **Jornal de Pediatria**, v. 82, n. 3, p. 4-14, 2006.
- FERREIRA, L. L. M. et al. Colonização e resistência antimicrobiana de Streptococcus pneumoniae isolado em nasofaringe de crianças com rinofaringite aguda. **Jornal de Pediatria**, v. 77, p. 227-34, 2001.
- FERREIRA, A. B. de H.. **Novo dicionário da língua portuguesa**. 8ª ed. Curitiba: Positivo editora, 2010.
- FRANCO, C. M. et al. Survey of no susceptible nasopharyngeal Streptococcus pneumoniae isolates in children attending day-care centers in Brazil. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 29, p. 77-9, 2010.
- FREIRE, H. B. M.. Infecções pneumocócicas: considerações atuais. **Jornal de Pediatria** (Rio J);78(1):3-4; 2012.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos. **Memento terapêutico 2014**. Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2014.
- GADELHA, C. A. G..O Complexo da Saúde industrial e a necessidade de um enfoque Dinâmico na Economia da Saúde. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 8 n. 2, p. 521-535, 2003.
- GADELHA, C. A. G.; AZEVEDO, N.. **Inovação em vacinas no Brasil**: experiência recente e constrangimentos estruturais. História, Ciências, Saúde-Manguinhos, Rio de Janeiro, v. 10, n. 2, 2003.
- GALVÃO, M. G. A.; SANTOS, M. A. R.. Pneumonia na infância. **Pulmão Rio de Janeiro**, supl. 1, . p. 45-49, 2009.
- GENTILE A, BARDACH A, CIAPPONI A, GARCIA-MARTI S, ARUJ P, GLUJOVSKY D, et al. Epidemiology of community-acquired

pneumonia in children of Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 16, n. 1, p. 5–15, 2012.

GILIO, A. E.. **Manual de imunizações**. Centro de Imunizações Hospital Israelita Albert Einstein. 4ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

GODOI, I. P.; NASCIMENTO, C. R. M. Eficácia, segurança e custo efetividade da vacina PCV13. Centro Colaborador do SUS: Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde – CCATES. Belo Horizonte, 2015.

GOMES, L.. Fatores de risco e Medidas profiláticas de nas pneumonias adquiridas na Comunidade. **J. Pneumologia**, São Paulo, v. 27, n. 2, p. 97-114, mar. 2001.

GOMEZ, J. A. et al. Cost-effectiveness and cost utility analysis of three pneumococcal conjugate vaccines in children of Peru. **BMC Public Health**, v. 13, n. 1025, p 1-14, 2013.

GRANDO, I. M. et al. Impacto da vacina pneumocócica conjugada 10-valente em meningite pneumocócica em crianças com até dois anos de idade no Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 31, n. 2, p. 276-284, fev. 2015.

HAMBORSKY, J.; KROGER, A.; WOLFE, S.. **Epidemiologia e Prevenção de Doenças evitáveis pela vacinação**. 13ª ed. Washington DC: Centros de Controle e Prevenção de Doenças, 2015.

HENRIQUE, Flávia; CALVO, M. C. Avaliação do Programa Saúde da Família nos municípios do Estado de Santa Catarina, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 24, n. 4, p. 809-19, 2008.

HIROSE, T. E.; MALUF, E. M.; RODRIGUES, C. O.. Pneumococcal meningitis: epidemiological profile pre- and post-introduction of the pneumococcal 10-valent conjugate vaccine. **Jornal de Pediatria**, v. 91, n. 2, p. 130-35, mar. abr. 2015.

HOCHMAN, G.. Vacinação, varíola e uma cultura da imunização no Brasil. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 2, fev. 2011.

HOMMA, A.; DAGNA, C.O.. Economic impact of pneumococcal conjugate vaccination in Brazil, Chile, and Uruguay. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 24, n. 2, p. 101-12, 2008.

HOMMA, A. et al. Atualização em vacinas, imunizações e inovação tecnológica. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 2, fev. 2011.

HORTAL, M. et al. Hospitalized children with pneumonia in Uruguay: pre and post introduction of 7 and 13-valent pneumococcal conjugated vaccines into the National Immunization Program. **Vaccine**, v. 30, n. 33, p. 4934-38, jul. 2012.

HSU, K. K. et al. Changing serotypes causing childhood invasive pneumococcal disease: Massachusetts, 2001-2007. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 29, n. 4, p. 289-93, 2010.

KAYE, P. et al. Invasive pneumococcal disease in England and Wales after 7-valent conjugate vaccine (PCV7); potential impact of 10 and 13-valent vaccines. London: Health Protection Agency; 2009. Disponível em:

<http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1245581527892>. Acesso em 09 set. 2014.

KUPEK, E; VIEIRA, I. L. V.. O impacto da vacina pneumocócica PCV10 na redução da mortalidade por pneumonia em crianças menores de um ano em Santa Catarina, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, n. 3, 2016.

LEE, K-Y et al. Pneumonia por micoplasma, pneumonia bacteriana e pneumonia viral. **Jornal de Pediatria**, v. 86, n. 6, p.448-50, dez. 2010.

LEITE, C.R. et al. Clinical and bacteriological characteristics of invasive pneumococcal disease after pneumococcal 10-valent conjugate vaccine implementation in Salvador, Brazil. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 20, n. 1, jan. - fev. 2016.

LEPOUTRE, A. et al. Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal disease in France, 2001-2006. **Euro surveillance**, v.13, n. 7-9, p. 1-6, jul. - set. 2008.

LEVINE, O. S. et al. The Pneumonia etiology research for child health project: a 21st century childhood pneumonia etiology study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 54, n. 2, p. 93-101, 2012.

LIMA, C. R. de A.; SCHRAMM, J. M. A.; COELI, C. M.; da SILVA; M. e. M.. Revisão das dimensões de qualidade dos dados e métodos aplicados na avaliação dos sistemas de informação em saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 10, p. 2095-2109, 2009.

LUCAREVSCHI, B. R. et al. Colonização de orofaringe por *Streptococcus pneumoniae* em crianças de creches municipais de Taubaté – SP: correlação entre os principais sorotipos e a vacina conjugada heptavalente. **Jornal de Pediatria**, v. 79, n. 3, p. 2015-20, 2003.

LUCAREVSCHI, B. R.; ESCOBAR, A. M. de U.; GRISI, S.. Custos hospitalares da meningite causada por *Streptococcus pneumoniae* na cidade de São José dos Campos, São Paulo, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 4, p. 740-748, Apr. 2012 .

LUHM, K. R.; CARDOSO, M. R. A.; WALDMAN, E. A.. Cobertura vacinal em menores de dois anos a partir de registro informatizado de imunização em Curitiba, PR. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, p. 90-8, 2011.

MAGALHÃES J., PINHO L., MENDES C., DIAS A., ZILHÃO C., GARRIDO C., PINTO S., REIS M. G., GUEDES M.. Infecção por H1N1 num Serviço de Pediatria. **Rev. Nascer e Crescer** (Porto), v. 21, n. 1, p. 9-12, 2012

MANDELL L.A., MARRIE T.J., GROSSMAN R.F., et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. The Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. **Clinical Infectious Diseases**, v. 31, p. 383-421, 2000.

MARTI S.G., COLANTONIO G., BARDACH A., et al.. A cost-effectiveness analysis of a 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in children in six Latin American countries. **Custo Eff Resour Alloc.** v. 11 n. 21, p. 1-17, 2013.

MENDONÇA, F. M.; DRUMOND, E.; CARDOSO, A. M. P.. Problemas no preenchimento da Declaração de Óbito: estudo exploratório. **Revista Brasileira de Estudos de População**, v. 27, n. 2, p. 285-295, jul. - dez. 2010.

MENEZES, A.P.de O. et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* prior to introduction of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil, 2000-2007. **Vaccine**, v. 29, n. 6, p. 1139-44, fev. 2011.

MENEZES, A. P. de O. et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among children in an urban setting in Brazil prior to PCV10 introduction. **Vaccine**, v. 34, n 6, p. 791-7, dez. 2015.

MINDELL, J. S.; BOLTONG, A.; FORDE, I.. A review of health impact assessment frameworks. **Public Health**, v. 122, n. 11, p. 1177-87, 2008.

MORAES, J. C. de; RIBEIRO, M. C. S. de A.. Desigualdades sociais e cobertura vacinal: uso de inquéritos domiciliares. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 11, n. 1, Maio 2008.

MORAES, J. C. de et al. Qual é a cobertura vacinal real? **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 12, n. 3, p. 147 – 53, 2003.

MORAZ, G. et al . Estudos de custo-efetividade em saúde no Brasil: uma revisão sistemática. **Ciênc. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 10, p. 3211-3229, Oct. 2015.

MOTT, M. et al. Susceptibility profiles and correlation with pneumococcal serotypes soon after implementation of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 20, p. 47–51, mar. 2014.

- MUNOZ-ALMAGRO, C.. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by no vaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. **Clinical Infectious Diseases**, v. 46, n. 2, p. 174-82, 2008.
- NASCIMENTO, D. R. do. As campanhas de vacinação contra a poliomielite no Brasil (1960-1990). **Ciênc. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 2, p. 501-511, Feb. 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232011000200013&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 09 nov. 2015.
- NEVES, F. P. G. et al. Nasopharyngeal carriage, serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* among children from Brazil before the introduction of the 10-valent conjugate vaccine. **BMC Infectious Diseases**, v. 13, p. 1-7, jul. 2013.
- NUORTI, J. P., Whitney, C. G. Prevention of Pneumococcal Disease Among Infants and Children --- Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 59, p. 1-18, 2010.
- de OLIVEIRA, B. R. G. et al. Causas de hospitalização no SUS de crianças de zero a quatro anos no Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 13, n. 2, p. 268-77, 2010.
- OMS. Organização mundial da saúde. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/en/>. Acesso em 02 de outubro de 2016.
- Oliveira M. M., Andrade S. S. C. da, Dimech G. S, et al. Avaliação do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos. Brasil, 2006 a 2010. **Epidemiologia Serviços de Saúde**, v. 24, n. 4, p. 629-40, 2015.
- OLIVEIRA W. K., CARMO E. H., PENNA G. O., KUCHENBECKER R. S., SANTOS H. B., ARAUJO W. N., et al. Pandemic H1N1 influenza in Brazil: analysis of the first notified cases of influenza-like illness with severe acute respiratory infection (SARI). *Euro Surveill*, v. 14, n.42, p. 1-6, 2009.
- ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD. **Metodología para la evaluación multidisciplinaria del Programa Ampliado de Inmunizaciones a nivel País**. Washington, DC: OPAS, 2000.
- ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD. **Informe Regional de SIREVA II, 2011**: datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* em processos invasores. Washington, DC: OPS, 2012.

- PAIVA, M. A. de S.; REIS, F. J. C.; FISHER G. B.: ROZOVJ, T.. Pneumonias na criança. I Consenso Brasileiro sobre Pneumonias. **J. Pneumol.**, v. 24, n. 2 p. 101-08 mar.-abr. 1998
- PEDROSA, L. D. C. O.; SARINHO, S. W.; ORDONHA, M. R.. Análise da qualidade da informação sobre causa básica de óbitos neonatais registrados no Sistema de Informações sobre Mortalidade: um estudo para Maceió, Alagoas, Brasil, 2001-2002 **Caderno de Saúde Pública**, v. 23, n. 10, p. 2385-95, out. 2007.
- PEIXOTO, H. C. G.; LAPA, F; QUEVEDO, D. C.. **A Mortalidade Infantil em Santa Catarina na última década: 2003-2013**. Gerência de Planejamento Técnicos. 2015. Disponível em: <http://portalses.saude.sc.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=4026&Itemid=616>. Acesso em: 13 de jan.2016.
- PICÓN, T. et al. Effectiveness of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-type invasive disease among children in Uruguay: an evaluation using existing data. **Vaccine**, v. 2, n. 31, s. 3, p. 109-13, jul. 2013.
- PÍREZ, M. C. et al. Changes in hospitalizations for pneumonia after universal vaccination with pneumococcal conjugate vaccines 7/13 valent and *Haemophilus influenzae type b* conjugate vaccine in a Pediatric Referral Hospital in Uruguay. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 33, n. 7, p. 753-9, jul.2014.
- PO, J. Y., FITZGERALD, J. M., CARLSTEN, C. Respiratory disease associated with solid biomass fuel exposure in rural women and children: systematic review and meta-analysis. **Thorax**, v. 66, n. 3, p. 232-9, 2011.
- PORTO, M. A. et al. Análise das desigualdades socioeconômicas na cobertura da vacina contra difteria, tétano e coqueluche (DTP)/tetravalente para menores de 1 ano de idade no Rio Grande do Sul, 2000-2009. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 22, n. 4, p. 579-86, out.-dez. 2013.
- QUEIROZ, L. L. C. et al. Coverage of the basic immunization schedule in the first year of life in State capitals in Northeast Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 29, n. 2, p. 294-302, 2013.
- REIS, J. N. et al. Transmission of *Streptococcus pneumoniae* in an urban slum community. **Journal of Infection**, v. 57, n. 3, p. 204-13, set. 2008.
- RODRIGUES et al. Diagnóstico etiológico das pneumonias - uma visão crítica Etiological diagnosis of pneumonia – a critical view. **Jornal de Pediatria**, v.78, n. 2, 2002.

- RODRIGUES, F. E. et al. Pneumonia mortality in Brazilian children aged 4 years and younger. **Jornal de Pediatria**, v. 87, n. 2, abr. 2011.
- ROTHMAN, K.J.; GREENLAND, S. LASH, T. L. Epidemiologia Moderna, 3ª. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.
- RÜCKINGER, S. et al. Association of serotype of *Streptococcus pneumoniae* with risk of severe and fatal outcome. **Pediatric Infectious Disease Journal**. v. 28, n. 2, p. 118-22, 2009.
- RUDAN, I. et al. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. **Bull World Health Organization**, v. 82, p. 895–903, 2004.
- RUDAN, I. et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 86, p. 349–55, 2008.
- RUDAN, I. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries. **Journal of Global Health**, v. 3, n. 1, p. 010401, jun. 2013.
- SAFADI, M. A. P.; BEREZIN, E. N; OSELKA, G. W.. Análise crítica das recomendações do uso das vacinas meningocócicas conjugadas. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 88, n. 3, p. 195-202, junho de 2012. Disponível em:
<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572012000300003&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 09 de nov. 2016.
<http://dx.doi.org/10.2223/JPED.216>.
- SALDÍAS, F. et al. Predictive value of history and physical examination for the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults: a literature review. **Rev Med Chil**, v. 135, p. 4, p. 517-28, 2007.
- SANTOS, S R. dos. **Determinação de sorotipos capsulares de *Streptococcus pneumoniae* por Multiplex-PCR sequencial**. 2011. Dissertação (Mestrado em Análises Clínicas) Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.
- SANTOS, S. R. dos, et al. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients with invasive pneumococcal disease in Brazil before and after ten-pneumococcal conjugate vaccine implementation. **Vaccine**, v. 31, n. 51, p. 6150-4, dez. 2013.
- SANTOS, M. S. dos, et al. Temporal trends and clonal diversity of penicillin non-susceptible pneumococci from meningitis cases from 1996 to 2012, in Salvador, Brazil. **BMC Infectious Diseases**, v.15, n. 302, p. 1-10, 2015.
- SARAIVA, F.O. et al. Vaccination Coverage and Compliance with Three Recommended Schedules of 10-Valent Pneumococcal Conjugate

- Vaccine during the First Year of Its Introduction in Brazil: A Cross-Sectional Study. **PLoS ONE**, v. 10, n. 6, p. 1-11, jun. 2015.
- SARTORI, A. M.; de SOÁREZ, P. C.; NOVAES, H. M.. Cost-effectiveness of introducing the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the universal immunisation of infants in Brazil. **Journal of Epidemiology & Community Health**, v. 66, n. 3, p. 210-7, mar. 2012.
- SARTORI, A.M. et al. Estimating health service utilization for treatment of pneumococcal disease: the case of Brazil. **Vaccine**, v. 31, n. 3, p. 63-71, jul. 2013.
- SCOTTA, M. C. et al. Impact of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) on childhood pneumonia hospitalizations in Brazil two years after introduction. **Vaccine**, v. 32, n. 35, p. 4495-9, jul. 2014.
- SGAMBATTI, S. et al. Early impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in childhood pneumonia hospitalizations using primary data from an active population-based surveillance. **Vaccine**, v. 34, n. 5, p. 663-70, dez. 2015a.
- SGAMBATTI, S. et al. Appropriateness of administrative data for vaccine impact evaluation: the case of pneumonia hospitalizations and pneumococcal vaccine in Brazil. **Epidemiology & Infection**, v. 143, n. 2, p. 334-42, jan. 2015b.
- SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE DOENÇA PNEUMOCÓCICA E INFLUENZA. **Ata do Simpósio Internacional de Vigilância: Pneumococo e Influenza**. São Paulo, 2007.
- SINGLETON, R. J. et al. Invasive pneumococcal disease caused by no vaccine serotypes among Alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. **Journal of the American Medical Association**, v. 297, n. 16, p. 1784-92, 2007.
- SRIDHAR, S. et al. A systematic literature review of missed opportunities for immunization in low- and middle-income countries. **Vaccine**, v. 32, n. 51, p. 6870-79, dez. 2014.
- SUBAIYA, S., et al. Global routine vaccination coverage, 2014. Weekly epidemiological record, n. 46, v. 90, p. 617-32, nov. 2015. Disponível em <<http://www.who.int/wer>>. Acesso em 12 de maio de 2016.
- TEMPORÃO, J.G.; GADELHA, C. A. G.. **A indústria de vacinas no Brasil: desafios e perspectivas**. Rio de Janeiro: BNDS, 2002.
- TREGNAGHI, et al. Efficacy of Pneumococcal Nontypable *Haemophilus influenzae* Protein D Conjugate Vaccine (PHiD-CV) in Young Latin American Children: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. **PLoS Med**, v. 11, n. 6, p. e1001657, 2014.

UNICEF. **Analysis based on estimates developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (IGME)**. Committing to Child Survival: A promise renewed – Progress report 2013, UNICEF: New York, 2013a. Disponível em: <<http://data.unicef.org/child-mortality/under-five#sthash.FFzgEr9K.dpuf>>. Acesso em 03 ago. 2014.

UNICEF. **Analysis based on estimates developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (IGME)**. Committing to Child Survival: A promise renewed – Progress report 2015, UNICEF: New York, 2015. Disponível em:

<http://www.unicef.org/publications/files/APR_2015_9_Sep_15.pdf>. Acesso em 03 de jan. 2016.

UNICEF. **Estimates Developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation**. 2013b. Disponível em:

<http://www.childinfo.org/files/Child_Mortality_Report_2013.pdf>. Acesso em: 12 ago 2014.

UNICEF. The State of the World's Children. **Basic Indicators**. 2013c. Disponível em: <<http://www.unicef.org/rightsite/sowc/statistics.php>>. Acesso em 23 ago 2014.

UNICEF. **Situação mundial da infância 2008**. Sobrevivência Infantil. Disponível em: <http://www.unicef.org/brazil/pt/sowc2008_br.pdf>. Acesso em: 23 ago. 2014.

UNICEF. **The State of the World's Children. Levels & Trends in Child Mortality**. Report, 2013d. Disponível em:

<http://www.childinfo.org/files/Child_Mortality_Report_2013.pdf>. Acesso em 12 set. 2014.

VAZ CARNEIRO, A. et al. Efectividade clínica e análise económica da vacinação preventiva. **Acta Médica Portuguesa**, v. 24, dez. 2011.

VERANI J. F.. A erradicação da Poliomielite no contexto dos programas de imunização. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 6, n. 3, p. 340-58, set. 1990.

VERANI, J. R.; DOMINGUES, C. S.; MORAS, J. de. Indirect cohort analysis of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine effectiveness against vaccine-type and vaccine-related invasive pneumococcal disease. **Vaccine**, v. 33, n. 46, p. 6145-48, nov. 2015.

VICTORA, C. G. et al. **Saúde de mães e crianças no Brasil**: progressos e desafios. Saúde no Brasil 2. Publicado online. 9 de maio de 2011. Disponível em:

<<http://download.thelancet.com/flatcontentassets/pdfs/brazil/brazilpor2.pdf>>. Acesso em 23 ago. 2014.

WARDLAW, T. M.; JOHANSSON, E. W.; HODGE, M.. **Pneumonia**: The forgotten killer of children. World Health Organization; UNICEF,

2006. Disponível em:

<[http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/en/ neumonia](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/en/neumonia)>.

Acesso em: 25 ago. 2014.

WIDDOWSON, M. A. et al. Cost-effectiveness and Potential. Impact of Rotavirus Vaccination in the United States. **Pediatrics**, v. 119, p. 684 - 97, abr. 2007.

WOLF B, et al. Molecular epidemiology of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* colonizing children with community-acquired pneumonia and children attending daycare centers in Fortaleza, Brazil. **Journal Antimicrob Chemother**, v. 46, n. 5, p. 757-65, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Centers for Disease Control and Prevention. **Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases**. The Pink Book: Course Textbook. 12. ed., maio, 2012.

Disponível em: <<http://www.cdc.gov/>>. Acesso em 06 set.2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Department of Immunization, **Vaccines and Biologicals**, jan. 2014. Disponível em:

<http://apps.who.int/gho/athena/data/download.xsl?format=xml&target=GHO/MORT_500&profile=excel&filter=MGHEREG:WORLD;GHECAUSES:*;SEX:*;AGEGROUP:*>. Acesso em: 22 maio 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position paper. **Wkly Epidemiol Rec.**, v. 82, n. 12, p. 93-104, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO. Position Paper. **Wkly Epidemiol Rec.**, v. 83, n. 42, p. 373-84, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. United Nations Children's Fund. **Global Action Plan for Prevention and Control of Pneumonia (GAPP)**. November 2009. Disponível em:

<http://www.unicef.org/media/files/GAPP3_web.pdf>. Acesso em: 25 ago. 2014.

XU, Z. et al. Impact of temperature on childhood pneumonia estimated from satellite remotesensing. **Environmental Research**, v. 132, p. 334–41, 2014.

YOSHIOKA, C. R. M. et al. Análise das cepas de *Streptococcus pneumoniae* causadores de pneumonia invasiva: sorotipos e sensibilidade aos antimicrobianos. **Jornal de Pediatria**, v. 87, n.1, fev. 2011.

APÊNDICE A – Artigos referentes a vacina PCV no Brasil, 2010 – 2015.

Quadro - Artigos referentes a vacina PCV no Brasil, 2010 – 2015.

(Continua)

Referência (ano)	Local	Tipo de estudo, desfecho	Período	Tamanho da amostra	Resultados
1.Afonso, et al., 2013	Belo Horizonte, São Paulo, Porto Alegre, Curitiba e Recife.	Análise de séries temporais interrompidas usando dados secundários a nível individual, a partir do SIH-SUS.	Janeiro de 2005 a agosto de 2011.	197.975 internações em crianças de 2 a 4 meses (J12-18)	Declínios significativos nas internações por pneumonia em Belo Horizonte (28,7%), Curitiba (23,3%), e Recife (27,4%), mas não em São Paulo e Porto Alegre.
2.Andrade, et al., 2012*	Goiânia, Goiás.	Estudo prospectivo de base populacional.	Maio de 2007 a maio de 2009	14.509 indivíduos menores de 5 anos	Incidência global de pneumonia clínica e com confirmação radiológica de 9.598%ooo e 3.428%ooo. Taxas de Pneumonia clínica e radiológica para sujeitos hospitalizados e não-hospitalizados foi de 1751%ooo e 1.677%ooo.
3.Andrade, et al., 2012	Goiânia, Goiás.	Estudo transversal de base populacional domiciliar.	Dezembro de 2010 a fevereiro de 2011	1.287 crianças de zero a 18 meses	A PCV10 está associada a uma elevada proteção contra os sorotipos vacinais em crianças maiores de um ano com 2d+0 ou 3d+0.
4.Barroso et al., 2012*	Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.	Estudo baseado em amostras laboratoriais de <i>S. pneumoniae</i> recuperado de pacientes com meningite.	Material coletado entre 2000 e 2008	264 pacientes menores de 5 anos	Elevação da β -lactâmicos resistência entre os isolados de líquido cefalorraquidiano.
5.Caierão, et al., 2014	Porto Alegre, Rio Grande do Sul.	Estudo retrospectivo com <i>S. pneumoniae</i> recuperado de pacientes com DIP.	Períodos pré e pós-vacinação (2007-2012).	325 pneumococos não duplicados recuperado a partir de pacientes menores de 5 anos com DIP.	Durante o período pré-vacinal, os sorotipos isolados pertencentes a PVC10 representaram 51,5% (100/194), enquanto que no período pós eles representaram 48,0% (63/131).

Quadro -Artigos referentes a vacina PCV no Brasil, 2010 – 2015.

(Continua)

Referência (ano)	Local	Tipo de estudo, desfecho	Período	Tamanho da amostra	Resultados
6.Menezes et al., 2011*	Salvador, Bahia.	Estudo baseado em amostras laboratoriais de <i>Streptococcus pneumoniae</i> recuperado de pacientes com meningite	Janeiro de 2000 a dezembro de 2007.	397 amostras de pacientes internados com meningite pneumocócica (até 83 anos).	Os sorotipos prevalentes foram 14 (n= 55; 13.9%), 3 (n= 32; 8.1 %), 23F (n=32; 8.1 %), 19F (n=31; 7.8%), 6B (n=30; 7.6%), 18C (n=28; 7.1 %), e 6A (n=20; 5%).
7.Domingues et al., 2014	Amazonas, Bahia, Ceará, Distrito Federal, Goiás, Minas Gerais, São Paulo, Paraná, Pernambuco e Rio Grande do Sul.	Caso controle	Março de 2010 a dez de 2012	316 casos e 1.219 controles selecionados a partir de amostra estéril, disponibilizada pela vigilância ambulatorial e hospitalar.	Efetividade da vacina de 87,7% para meningite e 81,3% para pneumonia ou bacteremia.
8.Santos et al., 2013	São Paulo, São Paulo.	Estudo dos padrões de resistência a antibióticos e cobertura vacinal antes de 2010 e depois de 2010.	Janeiro de 2006 a setembro de 2012.	259 amostras de <i>S. pneumoniae</i> isoladas a partir de pacientes com DIP.	Os sorotipos com maior resistência a antibióticos beta-lactâmicos não foram facilmente isolados após a vacinação. Queda na incidência de DIP em menores de 96 meses, de 3,42 casos por 1000 admissões no período pré-vacina para 2,99 período pós-implantação da vacina.
9.Santos et al., 2015	Salvador, Bahia.	Estudo descritivo sobre a incidência e distribuição temporal dos sorotipo e genótipos suscetíveis a penicilina, cepas isoladas a partir dos casos de meningite.	Período entre 1996 e 2012	854 amostras de fluido cérebro espinhal	Redução de 1,65/100.000 (1996) para 0,2/100.000 em 2012 com um declínio de 82% nos 17 anos de acompanhamento. E 94% dos isolados foram sorotipos incluídos na PCV10

Quadro - Artigos referentes a vacina PCV no Brasil, 2010 – 2015.

(Continua)

Referência (ano)	Local	Tipo de estudo, desfecho	Período	Tamanho da amostra	Resultados
10.Franco, et al., 2010*	Goiânia, Goiás.	Levantamento da colonização em nasofaringe pelo <i>S. pneumoniae</i> isolado em crianças que frequentam creches.	Agosto a dezembro de 2005	1.192 crianças menores de 5 anos	Dos sorotipos que colonizam a nasofaringe de crianças 58,4% estão na PCV7, e 72% na PCV13, principalmente devido à alta prevalência de sorotipos 6A e 19A.
11.Grando et al, 2015	Brasil	Estudo descritivo de análise ecológica utilizando dados do Sistema de Informação sobre Agravos de Notificação pré-vacinação (2007-2009) e pós-vacinação (2011-2012) para analisar o impacto da PCV10 na morbidade e mortalidade por meningite pneumocócica.	Período pré-vacinação (2007-2009) e pós-vacinação (2011-2012)	Um total de 1.311 casos e 430 mortes em crianças ≤ 2 anos no Brasil	A incidência diminuiu de 3,70/100.000 em 2007 para 1,84/100.000 em 2012, e a mortalidade diminuiu de 1,30/100.000 para 0,40/100.000, ou 50% e 69%, respectivamente, com o maior impacto na faixa etária de 6-11 meses. Esta diminuição das taxas de morbidade e mortalidade por meningite pneumocócica dois anos após a introdução da PCV 10 sugere sua eficácia.
12.Hirosea; Maluf; Rodrigues, 2014	Paraná	Estudo observacional, transversal com coleta de dados retrospectiva de casos de meningite pneumocócica.	Entre 1998 a 2011	1.339 casos de meningite pneumocócica <2 anos (1205 casos do período pré (1998 a 2009) e 134 do período pós-vacinal (2010 a 2011)).	Redução das taxas de incidência (6,01%ooo para 2,49%ooo habitantes), mortalidade (1,85%ooo para 0,47%ooo habitantes) e redução dos casos com sorotipos incluídos na vacina de 80,7% para 53,3%.

Quadro - Artigos referentes a vacina PCV no Brasil, 2010 – 2015.

(Continua)

Referência (ano)	Local	Tipo de estudo, desfecho	Período	Tamanho da amostra	Resultados
13.Leite et al, 2015	Salvador, Bahia.	Estudo de série de casos sobre a doença pneumocócica invasiva para descrever o perfil clínico e bacteriológico dos casos durante o período pós-implementação da PCV10	Entre julho de 2010 e dezembro de 2013	Foram selecionados 82 casos, Meningite pneumocócica (64, 78,1%), pneumonia pneumocócica bacterêmica (12, 14,6%) e bacteremia (6, 7,3%) na população.	Trinta e três sorotipos diferentes foram encontrados. Destes, o sorotipo 14 (12, 14,6%) foi o mais comum, seguido de 23F (10, 12,2%), 12F (8, 9,8%), 18C (5, 6,1%) e 6B (5, 6.1%). Das 14 cepas isoladas de <i>S. pneumoniae</i> , 11 (78,6%) pertenciam a sorotipos da vacina; pelo menos 50% destas crianças não foram vacinadas.
14.Menezes et al, 2015*	Salvador, Bahia.	Estudo prospectivo em uma coorte de crianças menores de 5 anos de idade, selecionadas aleatoriamente em uma comunidade urbana localizada na periferia da cidade.	Janeiro de 2008 a janeiro de 2009.	Foram coletadas 721 amostras de Swab de nasofaringe de 203 crianças menores de 5 anos de idade (4 vezes em cada criança).	A prevalência de portador de <i>S pneumoniae</i> foi de 55% (398). Participantes brancos apresentaram uma menor colonização (OR, 0,52; IC _{95%} 0,29-0,93) e a prevalência da colonização variou ao longo do tempo, uma menor prevalência ocorreu entre fevereiro a junho (OR, 0,53; IC _{95%} 0,37 -0,78) em relação a julho a janeiro. Os sorotipos vacinais mais prevalentes foram 6A/B (25,4%), 19F (10,1%) e 14 (9,0%), e os sorotipos não vacinais foram 16F (4,8%), 15B/C (4,5%) e 6C/D (3,5%); 38,4% (153/398) dos isolados eram não-suscetíveis à penicilina, e desses, 73,8% eram não-suscetíveis à trimetoprim/sulfametoxazol. A taxa de colonização por sorotipos PCV10 foi de 52,2%.

Quadro - Artigos referentes a vacina PCV no Brasil, 2010 – 2015.

(Continua)

Referência (ano)	Local	Tipo de estudo, desfecho	Período	Tamanho da amostra	Resultados
15.Mott, et al., 2014	Porto Alegre, Rio Grande do Sul.	Estudo dos padrões de susceptibilidade do <i>S. pneumoniae</i> durante os anos de 2010-2012	Janeiro de 2010 a abril de 2012	159 amostras de <i>S. pneumoniae</i> isoladas a partir de pacientes com DIP.	A resistência à eritromicina ocorreu em 8,2% dos casos e a não susceptibilidade ao trimetoprim foi de 37,7% e à tetraciclina foi de 22,0%.
16.Neves et al, 2013	Niterói, Rio de Janeiro.	Estudo de susceptibilidade e resistência antimicrobiana ao <i>S. pneumoniae</i> .	Entre março e junho de 2010	Swab de nasofaringe coletadas de 242 crianças <6 anos que frequentam a emergência de um hospital pediátrico.	Taxa global de colonização de 49,2%, mais elevada entre as crianças que frequentam creches e coabitam com irmãos. Os sorotipos prevalentes 6B, 19F, 6A, 14, 15C e 23F, (61,2% dos isolados). Todos os isolados foram sensíveis à clindamicina, levofloxacina, rifampicina e vancomicina. A resistência a penicilina foi associada com os sorotipos 14 e 23F.
17.Saraiva et al, 2015	Goiânia, Goiás	Inquérito domiciliar realizado com crianças, 30 dias após a introdução PCV10. As características socioeconômicas e datas de vacinação foram obtidas durante entrevistas domiciliares.	Dezembro de 2010 a fevereiro de 2011.	A população alvo foram as crianças de 7-11 meses. (n=647) e 15-18m. (n=590). Totalizando 1.237 crianças de 7 a 18 meses de idade.	Cobertura vacinal de 54,6% (IC _{95%} 52,1-57,7%). Crianças entre 7-11 meses de idade apresentaram menor cobertura (40,7%) e esquema correto em 6,3%, em comparação com crianças com idade entre 12-15 meses (cobertura 88,8%; e esquema correto em 35,6%). Ter seguro de saúde privado foi associado com maior cobertura PCV10 (PR 1,25; IC _{95%} : 1,06-1,47, p 0,007).
18.Sartori; de Soárez; Novaes, 2012	Brasil	Estudos de custo-efetividade.	Avaliação dos 25 anos do PNI.	10.226 óbitos e 433.808 hospitalizações em menores de 5 anos	PCV10 é uma intervenção de baixo custo (1-3 PIB per capita/DALY evitado). Um incremento na Razão de custo efetividade de R\$778145 por morte evitada.

Quadro - Artigos referentes a vacina PCV no Brasil, 2010 – 2015.

(Continua)

Referência (ano)	Local	Tipo de estudo, desfecho	Período	Tamanho da amostra	Resultados
19.Sartori, et al., 2013*	Brasil	Estudo do processo de desenvolvimento de estimativas de utilização dos serviços de saúde para os casos de doença pneumocócica no Brasil. As fontes de dados foram os sistemas nacionais de informação, (SIH-SUS e SINAN); inquéritos e outros estudos de acessibilidade.	Ano de 2004	Crianças com meningite, sepse, meningite não-invasiva e sepse, pneumonia e otite média aguda, menores de 5 anos que utilizaram os ambulatorios e hospitais da rede pública e privada no Brasil.	Foram estimadas taxas de internação de 7,69 por 100.000 crianças menores de 5 anos para Meningite; 5,89 para sepse e 4,01 para Meningite não invasiva e sepse e uma taxa de hospitalização de 17,59 por 100.000 para todos os casos de Doença Pneumocócica invasiva. A taxa de incidência para todas as causas de pneumonia foi de 93,4 por 1.000 crianças < 5 anos.
20.Scotta, et al., 2014	Brasil	Estudo da tendência temporal nacionais da incidência de internações hospitalares por pneumonia infantil no Brasil antes e após a introdução da PCV.	Entre 2002 e 2012. Comparando o período pré (2002-2009) e o pós-vacinação (2011-2012)	Internações de crianças de 0-4 anos no sistema público de saúde brasileiro com um diagnóstico de pneumonia a partir do registro no DATASUS.	Redução nas taxas de internação por pneumonia. Em crianças <4 anos a incidência de hospitalizações diminuiu 12,65%, quando comparados os períodos pré e pós-vacinação. As taxas de internação não respiratórias permaneceram estáveis comparando os dois períodos (p 0,39).
21.Sgambatti et al, 2015a	Região Centro Oeste do Brasil	Estudo sobre hospitalizações por pneumonia em crianças <36 meses.	Maior/2007 a abril/2009 e novembro/2011 a outubro/2013.	17 hospitais pediátricos da região Centro Oeste do Brasil.	A redução na taxa de pneumonia confirmada pela clínica e Raio-X de 13,1%, no sexo feminino e 25,4% no masculino em crianças de 2-23 meses. A maior taxa foi observada em grupos etários 2-11 meses, respectivamente 853/100.000 e 729/100.000.

Quadro - Artigos referentes a vacina PCV no Brasil, 2010 – 2015.

(Conclusão)

Referência (ano)	Local	Tipo de estudo, desfecho	Período	Tamanho da amostra	Resultados
22.Sgambatti et al, 2015b	Brasil	Estudo referente a pneumonia adquirida na comunidade (PAC). Foram utilizados dados primários hospitalares e dados secundários do banco de dados administrativo do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS).	Entre janeiro e dezembro de 2012.	3.353 registros de crianças com idade entre 2-23 meses.	Um total de 1.639 (26%) casos de PAC foram identificados na Atenção Primária a Saúde e 1.714 (35%) no SIH-SUS. Destes registros de 3.353, 1.127 casos de PAC estavam presentes em ambas as bases de dados. Kappa na PAC de identificação do caso foi 0,72 (95% intervalo de confiança 0,69-0,75). Incidência de PCA hospitalar (5.054/100.000), dados primários foram semelhantes ($p = 0,184$). Os resultados sugerem que as bases de dados administrativas de hospitalizações são fontes confiáveis para avaliar o impacto PCV10 em análises de séries cronológicas.
23.Verani, Domingues; Moraes, 2015	Brasil	Estudo de coorte indireta para estimar a eficácia da PCV10 entre as crianças no Brasil.	Entre março de 2010 a dez de 2012	316 casos 1.219 controles	A eficácia ajustada para crianças vacinadas com 1 dose ou mais (72,8%, [CI 44.1, 86.7]) e com relato de vacinação de (61,3%, [CI 14,5, 82,5])

Fonte: Pesquisa do autor.

Notas: *Estudos realizados antes de 2010, mas que foram importantes para a implantação da PCV10 pelo Programa Nacional de Imunização.

1. Afonso ET, Minamisava R, Bierrenbach AL, Escalante JJ, Alencar AP, Domingues CM, Morais-Neto OL, Toscano CM, Andrade AL. Effect of 10-valent pneumococcal vaccine on pneumonia among children, Brazil.
2. Andrade AL, Oliveira R, Vieira MA, Minamisava R, Pessoa VJ, Brandileone MC, Alves SL, Alfieri F, Pagliarini R, Moraes JC, Cinzento S, Rodgers GL. Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and young children in Goiania, Brazil.
3. Andrade AL, Ternes YM, Vieira MA, Moreira WG, Lamaro-Cardoso J, Kipnis A, Cardoso MR, Brandileone MC, Moura J, Pimenta FC, Carvalho MG, Saraiva FO, Toscano MC, Minamisava R. Direct Effect of 10-Valent Conjugate Pneumococcal Vaccination on Pneumococcal Carriage in Children Brazil.
4. Barroso DE, Godoy D, Castiñeiras TM, Tulenko MM, Rebelo MC, Harrison LH. β -Lactam resistance, serotype distribution, and genotypes of meningitis-causing *Streptococcus pneumoniae*, Rio de Janeiro, Brazil.
5. Caierão, J, Hawkins, P., Sant'anna, FH, da Cunha, GR, d'Azevedo, PA, McGee, L., & Dias, C. (2014). Serotypes and Genotypes of Invasive *Streptococcus pneumoniae* Before and After PCV10 Implementation in Southern Brazil
6. Menezes AP de O, Campos LC, dos Santos MS, Azevedo J, Dos Santos RC, Carvalho Mda G, Beall BW, Martin SW, Salgado K, Reis MG, Ko AI, Reis JN. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* prior to introduction of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil, 2000-2007.
7. Domingues CMAS, Verani JR, Renoier EIM, Brandileone MCCD, Flannery B, Oliveira LH, Santos JB, Moraes JC. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study.

8. Santos SR dos, Passadore LF, Takagi EH, Fujii CM, Yoshioka CRM, Gilio AE, Martinez MB. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients with invasive pneumococcal disease in Brazil before and after ten-pneumococcal conjugate vaccine implementation.
9. Santos, MS dos, Azevedo, J., Menezes, AP de O., Cordeiro, SM, Escobar, CE, Lima, JB, Reis, JN (2015). Temporal trends and clonal diversity of penicillin non-susceptible pneumococci from meningitis cases from 1996 to 2012, in Salvador, Brazil.
10. Franco CM, Andrade AL, Andrade JG, Almeida e Silva S, Oliveira CR, Pimenta FC, Lamaro-Cardoso J, Brandão AP, Almeida SC, Calix JJ, Nahm HM, de Cunto Brandileone MC. Survey of nonsusceptible nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae* isolates in children attending day-care centers in Brazil.
11. Grando, IM, Moraes C de, Flannery B, Ramalho WM, Horta MAP, Pinho, DLM, Nascimento GL. Impacto da vacina pneumocócica conjugada 10-valente em meningite pneumocócica em crianças com até dois anos de idade no Brasil.
12. Hirose TE, Maluf EM, Rodrigues CO. Pneumococcal meningitis: epidemiological profile pre- and post-introduction of the pneumococcal 10-valent conjugate vaccine.
13. Leite CR, Azevedo J, Galvão VS, Moreno-Carvalho O, Reis JN, Nascimento-Carvalho C. Clinical and bacteriological characteristics of invasive pneumococcal disease after pneumococcal 10-valent conjugate vaccine implementation in Salvador, Brazil.
14. Menezes AP de O, Azevedo J, Leite MC, Campos LC, Cunha M, Carvalho MdaGS, Reis MG, Ko AI, Weinberger DM, Ribeiro G. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among children in an urban setting in Brazil prior to PCV10 introduction.
15. Mott M, Caierão J, da Cunha GR, Perez LRR, Matusiak R, de Oliveira KRP, d'Azevedo PA, Dias C. Susceptibility profiles and correlation with pneumococcal serotypes soon after implementation of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil.

16. Neves FPG, Pinto TCA, Corrêa MA, dos Anjos Barreto R., de Souza Gouveia Moreira L, Rodrigues HG, Teixeira LM. Nasopharyngeal carriage, serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* among children from Brazil before the introduction of the 10-valent conjugate vaccine.
17. Saraiva, FO, Minamisava, R., Vieira, MA da S., Bierrenbach, AL, & Andrade, AL. Vaccination Coverage and Compliance with Three Recommended Schedules of 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine during the First Year of Its Introduction in Brazil: A Cross-Sectional Study.
18. Sartori AM, de Soárez PC, Novaes HM. Cost-effectiveness of introducing the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the universal immunisation of infants in Brazil.
19. Sartori AM, Novaes CG, de Soarez PC, Toscano CM, Novaes HM. Estimating health service utilization for treatment of pneumococcal disease: the case of Brazil.
20. Scotta MC, Veras TN, Klein PC, Tronco V, Polack FP, Mattiello R, Pitrez PMC, Jones MH, Stein RT, Pinto LA. Mott M, Caierão J, da Cunha JR, Perez LRR, Matusiak R, de Oliveira KRP, d'Azevedo PA, Dias C. Impact of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) on childhood pneumonia hospitalizations in Brazil two years after introduction.
21. Sgambatti, S, Minamisava R, Bierrenbachd AL, Toscanod CM, Vieira MA, Policenad G, Andraded AL. Early impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in childhood pneumonia hospitalizations using primary data from an active population-based surveillance.
22. Sgambatti, S, Minamisava R, Afonso ET, Toscano CM, Bierrenbach AL, Andrade AL. Appropriateness of administrative data for vaccine impact evaluation: the case of pneumonia hospitalizations and pneumococcal vaccine in Brazil.
23. Verani JR, Domingues CM, Moraes JC. Indirect cohort analysis of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine effectiveness against vaccine-type and vaccine-related invasive pneumococcal disease.

ANEXO A Normas para submissão de trabalhos no periódico Cadernos de Saúde Pública.

Instruções para Autores^{li}

Cadernos de Saúde Pública/Reports in Public Health (CSP) publica artigos originais com elevado mérito científico, que contribuem com o estudo da saúde pública em geral e disciplinas afins. Desde janeiro de 2016, a revista adota apenas a versão on-line, em sistema de publicação continuada de artigos em periódicos indexados na base SciELO. Recomendamos aos autores a leitura atenta das instruções antes de submeterem seus artigos a CSP.

Como o resumo do artigo alcança maior visibilidade e distribuição do que o artigo em si, indicamos a leitura atenta da recomendação específica para sua elaboração.

1. CSP ACEITA TRABALHOS PARA AS SEGUINTESE SEÇÕES

1.1 – Perspectivas: análises de temas conjunturais, de interesse imediato, de importância para a Saúde Coletiva (máximo de 1.600 palavras);

1.2 – Debate: análise de temas relevantes do campo da Saúde Coletiva, que é acompanhado por comentários críticos assinados por autores a convite das Editoras, seguida de resposta do autor do artigo principal (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações);

1.3 – Espaço Temático: seção destinada à publicação de 3 a 4 artigos versando sobre tema comum, relevante para a Saúde Coletiva. Os interessados em submeter trabalhos para essa Seção devem consultar as Editoras;

1.4 – Revisão: revisão crítica da literatura sobre temas pertinentes à Saúde Coletiva, máximo de 8.000 palavras e 5 ilustrações. Toda revisão sistemática deverá ter seu protocolo publicado ou registrado em uma base de registro de revisões sistemáticas como por exemplo o PROSPERO (<http://www.crd.york.ac.uk/prosperto/>); as revisões sistemáticas deverão ser submetidas em inglês (leia mais);

1.5 – Ensaio: texto original que desenvolve um argumento sobre temática bem delimitada, podendo ter até 8.000 palavras (leia mais);

1.6 – Questões Metodológicas: artigos cujo foco é a discussão, comparação ou avaliação de aspectos metodológicos importantes para o campo, seja na área de desenho de estudos, análise de dados ou métodos qualitativos (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações); artigos sobre instrumentos de aferição epidemiológicos devem ser submetidos para esta Seção, obedecendo preferencialmente as regras de Comunicação Breve (máximo de 1.700 palavras e 3 ilustrações);

1.7 – Artigo: resultado de pesquisa de natureza empírica (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações). Dentro dos diversos tipos de estudos empíricos, apresentamos dois exemplos: artigo de pesquisa etiológica na epidemiologia e artigo utilizando metodologia qualitativa;

1.8 – Comunicação Breve: relatando resultados preliminares de pesquisa, ou ainda resultados de estudos originais que possam ser apresentados de forma sucinta (máximo de 1.700 palavras e 3 ilustrações);

1.9 – Cartas: crítica a artigo publicado em fascículo anterior de CSP (máximo de 700 palavras);

1.10 – Resenhas: resenha crítica de livro relacionado ao campo temático de CSP, publicado nos últimos dois anos (máximo de 1.200 palavras).

2. NORMAS PARA ENVIO DE ARTIGOS

2.1 – CSP publica somente artigos inéditos e originais, e que não estejam em avaliação em nenhum outro periódico simultaneamente. Os autores devem declarar essas condições no processo de submissão. Caso seja identificada a publicação ou submissão simultânea em outro periódico o artigo será desconsiderado. A submissão simultânea de um artigo científico amais de um periódico constitui grave falta de ética do autor.

2.2 – Serão aceitas contribuições em Português, Inglês ou Espanhol.

2.3 – Notas de rodapé, de fim de página e anexos não serão aceitos.

2.4 – A contagem de palavras inclui somente o corpo do texto e as referências bibliográficas, conforme item 12.13.

2.5 – Todos os autores dos artigos aceitos para publicação serão automaticamente inseridos no banco de consultores de CSP, se

comprometendo, portanto, a ficar à disposição para avaliarem artigos submetidos nos temas referentes ao artigo publicado.

3. PUBLICAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS

3.1 – Artigos que apresentem resultados parciais ou integrais de ensaios clínicos devem obrigatoriamente ser acompanhados do número e entidade de registro do ensaio clínico.

3.2 – Essa exigência está de acordo com a recomendação do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME) /Organização Pan-Americana da Saúde

(OPAS)/Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre o Registro de Ensaios Clínicos a serem publicados a partir de orientações da OMS, do Internacional Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) e do Workshop ICTPR.

3.3 – As entidades que registram ensaios clínicos segundo os critérios do ICMJE são:

- Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR)
- ClinicalTrials.gov
- International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN)
- Netherlands Trial Register (NTR)
- UMIN Clinical Trials Registry (UMIN-CTR)
- WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

4. FONTES DE FINANCIAMENTO

4.1 – Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, institucional ou privado, para a realização do estudo.

4.2 – Fornecedores de materiais ou equipamentos, gratuitos ou com descontos, também devem ser descritos como fontes de financiamento, incluindo a origem (cidade, estado e país).

4.3 – No caso de estudos realizados sem recursos financeiros institucionais e/ou privados, os autores devem

declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

5. CONFLITO DE INTERESSES

5.1 – Os autores devem informar qualquer potencial conflito de interesse, incluindo interesses políticos e/ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais e/ou insumos e equipamentos utilizados no estudo pelos fabricantes.

6. COLABORADORES

6.1 – Devem ser especificadas quais foram as contribuições individuais de cada autor na elaboração do artigo.

6.2 – Lembramos que os critérios de autoria devem basear-se nas deliberações do ICMJE, que determina o seguinte: o reconhecimento da autoria deve estar baseado em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos: 1. Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; 3. Aprovação final da versão a ser publicada; 4. Ser responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra. Essas quatro condições devem ser integralmente atendidas.

7. AGRADECIMENTOS

7.1 – Possíveis menções em agradecimentos incluem instituições que de alguma forma possibilitaram a realização da pesquisa e/ou pessoas que colaboraram com o estudo, mas que não preencheram os critérios para serem coautores.

8. REFERÊNCIAS

8.1 – As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. Devem ser identificadas por números arábicos sobrescritos (p. ex.: Silva 1). As referências citadas somente em tabelas e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto. As referências citadas deverão ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos (Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos). Não serão aceitas as referências em nota de rodapé ou fim de página.

8.2 – Todas as referências devem ser apresentadas de modo correto e completo. A veracidade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es).

8.3 – No caso de usar algum software de gerenciamento de referências bibliográficas (p. ex: EndNote), o(s) autor(es) deverá(ão) converter as referências para texto.

9. NOMENCLATURA

9.1 – Devem ser observadas as regras de nomenclatura zoológica e botânica, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas.

10. ÉTICA EM PESQUISAS ENVOLVENDO SERES HUMANOS

10.1 – A publicação de artigos que trazem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos está condicionada ao cumprimento dos princípios éticos contidos na Declaração de Helsinki (1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1996, 2000 e 2008), da Associação Médica Mundial.

10.2 – Além disso, deve ser observado o atendimento a legislações específicas (quando houver) do país no qual a pesquisa foi realizada.

10.3 – Artigos que apresentem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos deverão conter uma clara afirmação deste cumprimento (tal afirmação deverá constituir o último parágrafo da seção Métodos do artigo).

10.4 – Após a aceitação do trabalho para publicação, todos os autores deverão assinar um formulário, a ser fornecido pela Secretaria Editorial de CSP, indicando o cumprimento integral de princípios éticos e legislações específicas.

10.5 – O Conselho Editorial de CSP se reserva o direito de solicitar informações adicionais sobre os procedimentos éticos executados na pesquisa.

11. PROCESSO DE SUBMISSÃO ONLINE

11.1 – Os artigos devem ser submetidos eletronicamente por meio do sítio do Sistema de Avaliação e Gerenciamento de

Artigos (SAGAS), disponível em:
<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/index.php> .

11.2 – Outras formas de submissão não serão aceitas. As instruções completas para a submissão são apresentadas a seguir. No caso de dúvidas, entre em contato com o suporte sistema SAGAS pelo e-mail: csp-artigos@ensp.fiocruz.br .

11.3 – Inicialmente o autor deve entrar no sistema SAGAS . Em seguida, inserir o nome do usuário e senha para ir à área restrita de gerenciamento de artigos. Novos usuários do sistema SAGAS devem realizar o cadastro em "Cadastre-se" na página inicial. Em caso de esquecimento de sua senha, solicite o envio automático da mesma em "Esqueceu sua senha? Clique aqui".

11.4 – Para novos usuários do sistema SAGAS. Após clicar em "Cadastre-se" você será direcionado para o cadastro no sistema SAGAS. Digite seu nome, endereço, e-mail, telefone, instituição.

12. ENVIO DO ARTIGO

12.1 – A submissão on-line é feita na área restrita de gerenciamento de artigos <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/index.php>

. O autor deve acessar a "Central de Autor" e selecionar o link "Submeta um novo artigo". 12.2 – A primeira etapa do processo de submissão consiste na verificação às normas de publicação de CSP. O artigo somente será avaliado pela Secretaria Editorial de CSP se cumprir todas as normas de publicação.

12.3 – Na segunda etapa são inseridos os dados referentes ao artigo: título, título resumido, área de concentração, palavras-chave, informações sobre financiamento e conflito de interesses, resumos e agradecimentos, quando necessário. Se desejar, o autor pode sugerir potenciais consultores (nome, e-mail e instituição) que ele julgue capaz de avaliar o artigo.

12.4 – O título completo (no idioma original do artigo) deve ser conciso e informativo, e conter, no máximo, 150 caracteres com espaços.

12.5 – O título resumido poderá ter máximo de 70 caracteres com espaços.

12.6 – As palavras-chave (mínimo de 3 e máximo de 5 no idioma original do artigo) devem constar na base da Biblioteca Virtual em Saúde BVS .

12.7 – Resumo. Com exceção das contribuições enviadas às seções Resenha, Cartas ou Perspectivas, todos os artigos submetidos

deverão ter resumo no idioma original do artigo, podendo ter no máximo 1.700 caracteres com espaço. Visando ampliar o alcance dos artigos publicados, CSP publica os resumos nos idiomas português, inglês e espanhol. No intuito de garantir um padrão de qualidade do trabalho, oferecemos gratuitamente a tradução do resumo para os idiomas a serem publicados.

12.8 – Agradecimentos. Possíveis agradecimentos às instituições e/ou pessoas poderão ter no máximo 500 caracteres com espaço.

12.9 – Na terceira etapa são incluídos o(s) nome(s) do(s) autor(es) do artigo, respectiva(s) instituição(ões) por extenso, com endereço completo, telefone e e-mail, bem como a colaboração de cada um. O autor que cadastrar o artigo automaticamente será incluído como autor de artigo. A ordem dos nomes dos autores deve ser a mesma da publicação.

12.10 – Na quarta etapa é feita a transferência do arquivo com o corpo do texto e as referências.

12.11 – O arquivo com o texto do artigo deve estar nos formatos DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text) e não deve ultrapassar 1MB.

12.12 – O texto deve ser apresentado em espaço 1,5cm, fonte Times New Roman, tamanho 12.13 – O arquivo com o texto deve conter somente o corpo do artigo e as referências bibliográficas. Os seguintes itens deverão ser inseridos em campos à parte durante o processo de submissão: resumos; nome (s) do (s) autor (es), afiliação ou qualquer outra informação que identifique o (s) autor (es); agradecimentos e colaborações; ilustrações (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).

12.14 – Na quinta etapa são transferidos os arquivos das ilustrações do artigo (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas), quando necessário. Cada ilustração deve ser enviada em arquivo separado clicando em "Transferir".

12.15 – Ilustrações. O número de ilustrações deve ser mantido ao mínimo, conforme especificado no item 1 (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).

12.16 – Os autores deverão arcar com os custos referentes ao material ilustrativo que ultrapasse esse limite.

12.17 – Os autores devem obter autorização, por escrito, dos detentores dos direitos de reprodução de ilustrações que já tenham sido publicadas anteriormente.

12.18 – Tabelas. As tabelas podem ter até 17 cm de largura, considerando fonte de tamanho 9.

Devem ser submetidas em arquivo de texto: DOC. (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text). As tabelas devem ser numeradas (algarismos arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto, e devem ser citadas no corpo do mesmo.

Cada dado na tabela deve ser inserido em uma célula separadamente, e dividida em linhas e colunas.

12.19 – Figuras. Os seguintes tipos de figuras serão aceitos por CSP: Mapas, Gráficos, Imagens de Satélite, Fotografias e Organogramas, e Fluxogramas.

12.20 – Os mapas devem ser submetidos em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics). Nota: os mapas gerados originalmente em formato de imagem e depois exportados para o formato vetorial não serão aceitos.

12.21 – Os gráficos devem ser submetidos em formato vetorial e serão aceitos nos seguintes tipos de arquivo: XLS (Microsoft Excel), ODS (Open Document Spreadsheet), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

12.22 – As imagens de satélite e fotografias devem ser submetidas nos seguintes tipos de arquivo: TIFF (Tagged Image File Format) ou BMP (Bitmap). A resolução mínima deve ser de 300dpi (pontos por polegada), com tamanho mínimo de 17,5cm de largura. O tamanho limite do arquivo deve ser de 10Mb.

12.23 – Os organogramas e fluxogramas devem ser submetidos em arquivo de texto ou em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format), ODT (Open Document Text), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

12.24 – As figuras devem ser numeradas (algarismos arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto, e devem ser citadas no corpo do mesmo.

12.25 – Títulos e legendas de figuras devem ser apresentados em arquivo de texto separado dos arquivos das figuras.

12.26 – Formato vetorial. O desenho vetorial é originado a partir de descrições geométricas de formas e normalmente é composto por curvas, elipses, polígonos, texto, entre outros elementos, isto é, utilizam vetores matemáticos para sua descrição.

12.27 – Finalização da submissão. Ao concluir o processo de transferência de todos os arquivos, clique em "Finalizar Submissão".

12.28 – Confirmação da submissão. Após a finalização da submissão o autor receberá uma mensagem por e-mail confirmando o recebimento do artigo pelos CSP. Caso não receba o e-mail de confirmação dentro de 24 horas, entre em contato com a secretaria editorial de CSP por meio do e-mail: csp-artigos@ensp.fiocruz.br.

13. ACOMPANHAMENTO DO PROCESSO DE AVALIAÇÃO DO ARTIGO

13.1 – O autor poderá acompanhar o fluxo editorial do artigo pelo sistema SAGAS. As decisões sobre o artigo serão comunicadas por e-mail e disponibilizadas no sistema SAGAS.

13.2 - O contato com a Secretaria Editorial de CSP deverá ser feito através do sistema SAGAS.

14. ENVIO DE NOVAS VERSÕES DO ARTIGO

14.1 – Novas versões do artigo devem ser encaminhadas usando-se a área restrita de gerenciamento de artigos <http://www.enasp.fiocruz.br/csp/> do sistema SAGAS, acessando o artigo e utilizando o link "Submeter nova versão".

15. PROVA DE PRELO

15.1 – A prova de prelo será acessada pelo (a) autor(a) de correspondência via sistema (<http://cadernos.enasp.fiocruz.br/publicar/br/acesso/login>). Para visualizar a prova do artigo será necessário o programa Adobe Reader ou similar. Esse programa pode ser instalado gratuitamente pelo site: <http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>.

15.2 - Para acessar a prova de prelo e as declarações, o(a) autor(a) de correspondência deverá acessar o link do sistema: <http://cadernos.enasp.fiocruz.br/publicar/br/acesso/login>, utilizando Login e senha já cadastrados em nosso site. Os arquivos estarão disponíveis na aba "Documentos". Seguindo o passo a passo:

15.2.1 – Na aba "Documentos", baixar o arquivo PDF com o texto e as declarações (Aprovação da Prova de Prelo, Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica) e Termos e Condições);

15.2.2 – Encaminhar para cada um dos autores a prova de prelo e a declaração de Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica);

15.2.3 – Cada autor(a) deverá verificar a prova de prelo e assinar a declaração Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica);

15.2.4 – As declarações assinadas pelos autores deverão ser escaneadas e encaminhadas via sistema, na aba "Autores", pelo autor de correspondência. O upload de cada documento deverá ser feito no espaço referente a cada autor(a);

15.2.5 – Informações importantes para o envio de correções na prova:

15.2.5.1 – A prova de prelo apresenta numeração de linhas para facilitar a indicação de eventuais correções;

15.2.5.2 – Não serão aceitas correções feitas diretamente no arquivo PDF;

15.2.5.3 – As correções deverão ser listadas na aba "Conversas", indicando o número da linha e a correção a ser feita.

15.3 – As Declarações assinadas pelos autores e as correções a serem feitas deverão ser encaminhadas via sistema (<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/acesso/login>) no prazo de 72 horas.

ⁱ¹ CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA. Instruções para autores. 2012.

Disponível em: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/portal/index.php?view=article&catid=8:autores&id=93:instrucoes-para-autores&format=pdf&option=com_content&Itemid=28&lang=pt>. Acesso em: 14 set. 2016.